Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schlote)

Morphometrische Analyse peripherer Nerven bei Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich mit Kontrollfällen

Untersuchungen an Nervus-suralis-Biopsien.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karlheinz Wolfgang Reiher
aus Gotha

1979

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schlote)

Morphometrische Analyse peripherer Nerven bei Erkrankungen des Nervensystems im Vergleich mit Kontrollfällen

Untersuchungen an Nervus-suralis-Biopsien.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karlheinz Wolfgang Reiher
aus Gotha

1979

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schlote
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Dichgans

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung S. 1

2. Material und Methoden S. 3

2.1. Fixierung, Einbettung und Herstellung der Semidünnschnitte S. 3

2.2. Färbung S. 4

2.3. Auswahl der Fälle zur morphometrischen Auswertung S. 4

2.4. Anfertigung der Fotografien S. 5

2.5. Messungen S. 11

2.6. Auswertung der Daten S. 13

2.7. Normalkollektiv S. 18

3. Befunde S. 20

3.1. Morphometrische Daten des Normalkollektivs S. 20

3.2. Morphometrische Befunde der Fälle mit pathologischen Abweichungen von den Kontrollwerten S. 40

4. Diskussion S. 70

4.1. Vorbehandlung des Materials S. 70

4.2. Messungen S. 71

4.3. Kenndaten des Normalkollektivs S. 73

4.4. Pathologische Fälle S. 79

5. Zusammenfassung S. 85

6. Literaturverzeichnis S. 87

7. Anhang S. 93

1. EINLEITUNG

Die Biopsie des Nervus suralis ist als weiterführende Untersuchung bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems notwendig, wenn unklare neurologische Krankheitsbilder zur differentialdiagnostischen Abklärung näheren Einblick in die Strukturveränderungen des Nerven und den Prozeßcharakter erfordern (SPALKE, 1977). Zusätzlich zu den üblichen Untersuchungsmethoden ist in Fällen ohne eindeutige qualitative Veränderungen die morphometrische Auswertung im Vergleich mit an normalen Nerven gewonnenen Kontrolldaten erforderlich (SCHLOTE, 1977).

Der Querschnitt des peripheren Nerven eignet sich durch seinen Aufbau aus geometrisch einfachen Strukturbestandteilen in Form der markhaltigen Fasern besonders gut für die Morphometrie. Schon 1905 bestimmten DONALDSON und HOKE mit dieser Methode das Verhältnis zwischen Axon und Markscheidenfläche. Mit der Einführung des Durchmesserquotienten g durch SCHMITT und BEAR (1937) wurde ermöglicht, dieses Verhältnis übersichtlich zu beschreiben. Dieser Wert, in Verbindung mit der Faserzahl pro Flächeneinheit und dem Faserspektrum bilden die wesentlichen Kenndaten zur morphometrischen Diagnostik pathologischer Fälle (DYCK, LAMBERT, 1966; SLUGA, 1973).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist:

1. An einem Kollektiv normaler Nerven aus verschiedenen altersgruppen sollen morphometrische Kenndaten gewonnen werden, die alle wesentlichen Dimensionen und ihre Verhältnisse zueinander in übersichtlicher Form beschreiben.
2. An pathologischen Fällen sollen die entsprechenden Kenndaten

mit denen der Normalfälle verglichen werden, um eine morphometrische Beurteilung vornehmen zu können.

3. Nach charakteristischen Läsionsmustern sollen Syndromgruppen gebildet werden, denen sich die untersuchten Fälle zuordnen lassen.

Damit soll der in jedem Fall bereits vorliegende qualitative licht- und elektronenmikroskopische Befund durch quantitative Daten ergänzt werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

Die Grundlage der vorliegenden Untersuchung waren 176 zur Untersuchung eingeschickte Nervus suralis-Biopsien.

2.1. Fixierung, Einbettung und Herstellung der Semidünnschnitte

Das Gewebe wurde sofort nach der Entnahme in 4 prozentigem Paraformaldehyd, der mit 0,1 molarem Phosphatpuffer auf pH 7,4 eingestellt war, fixiert. Die Osmolarität der Lösung betrug 1400 mosmol/l. In diesem Fixans wurden die Nerven verschickt und bis zur weiteren Bearbeitung aufbewahrt.
Es wurden nun zunächst die bei der Entnahme durch Pinzettendruck beschädigten Teile vorsichtig entfernt und der möglichst bindegewebsarme Nerv in kleinere Stücke zerteilt. Diese wurden anschließend nach folgendem Einbettungsschema weiterbehandelt:

1% OsO_4 in 0,1 mol Cacodylatpuffer bei
pH 7,4 für 1-2 h

0,1 mol Cacodylatpuffer + 0,2 mol Saccharose
für 1-2 h bei 4° C

Entwässerung in 50%, 70%, 96% und 100% Alkohol
für jeweils 15 min.

Propylenoxyd

Mischung Propylenoxyd-Araldit 1 : 1

Mischung Propylenoxyd-Araldit 1 : 3

Reines Araldit bei 50° C für 2 h
und anschließend bei 90° C 24 h

Nur die genaue Einhaltung dieser Vorschriften schafft die Voraussetzung für eine vergleichende morphometrische Untersuchung.

Die fertigen Blöcke wurden so vorgetrimmt, daß ein exakt querer Anschnitt des Nerven ermöglicht wird. Hiervon wurden mit einem Reichert-Mikrotom etwa 1 µ dicke Semidünnschnitte hergestellt. Die Schnitte wurden dann mit Xyloldämpfen sorgfältig gestreckt, da für die weitere Verwendung die Faltenfreiheit von erheblicher Bedeutung war.

2.2. Färbung

Die auf Objektträgern getrockneten Schnitte wurden in einer auf 70° C erhitzten 0,5% Toluidinblaulösung 2 Minuten gefärbt. Nach kurzer Differenzierung in Wasser erfolgte die Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe.

2.3. Auswahl der Fälle zur morphometrischen Auswertung

Aus den zugrundeliegenden 176 Fällen wurde anhand der Semidünnschnitte eine Auswahl nach dem Gesichtspunkt der ausreichenden Strukturerhaltung getroffen.
Die wichtigsten Kriterien hierbei waren:

1. Keine sichtbare Schrumpfung
2. Keine überwiegenden Faserschrägschnitte
3. Keine Quetschartefakte
4. Ausreichend große Faszikel

Bei dieser Auswahl blieb eine engere Gruppe von 36 Fällen übrig, die zur weiteren Auswertung verwendet wurde.

2.4. Anfertigung der Fotografien

Um bei diesem Prozeß Abweichungen in der Vergrößerung möglichst gering zu halten, wurde von der herkömmlichen Technik etwas abgewichen. Ein Mikroskop mit Aufsetzkamera in Verbindung mit einem Kameraansatz C 912 wurde durch einen 29 cm hohen trichterförmigen Aufsatz verlängert, der Aufnahmen im Format 18 x 24 cm erlaubt. So konnte das mikroskopische Bild direkt auf 18 x 24 cm Fotopapier projiziert werden, ohne daß noch nachvergrößert werden mußte. Die Gesamtvergrößerung betrug 1 : 1320.
Von den so erhaltenen Negativen konnten durch Kontaktkopie Positive hergestellt werden (Abbildungen 3 und 4). Bei diesem Verfahren war es leicht möglich, Kontrastunterschiede, die durch unterschiedliche Schnittdicke und Färbeintensität bedingt waren, nach einer Probeaufnahme sofort zu korrigieren.

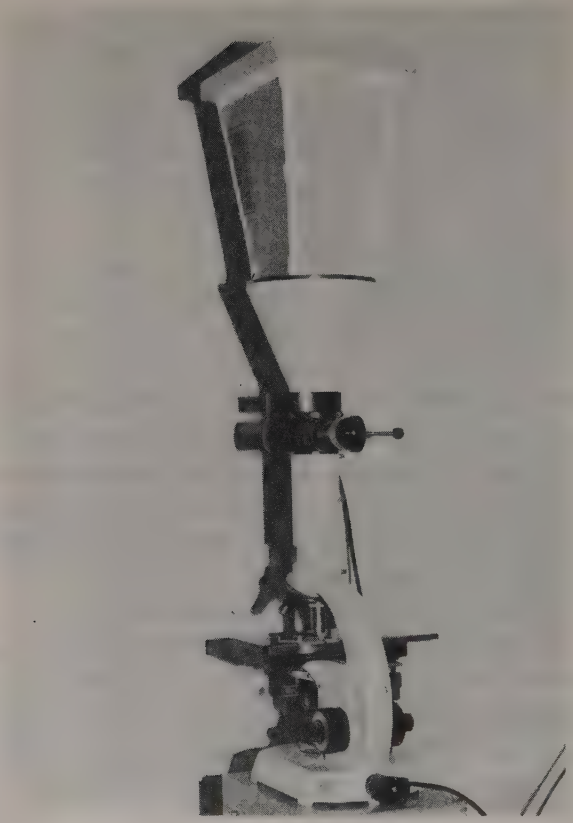


Abbildung 1: Mikrofotografische Anordnung, bestehend aus einem Durchlichtmikroskop und einer mikrofotografischen Aufsetzkamera.

Da die Faserverteilung nicht in allen Faszkeln gleich ist (siehe Abbildung 2), wurden mehrere, verschieden große Faszikel fotografiert.

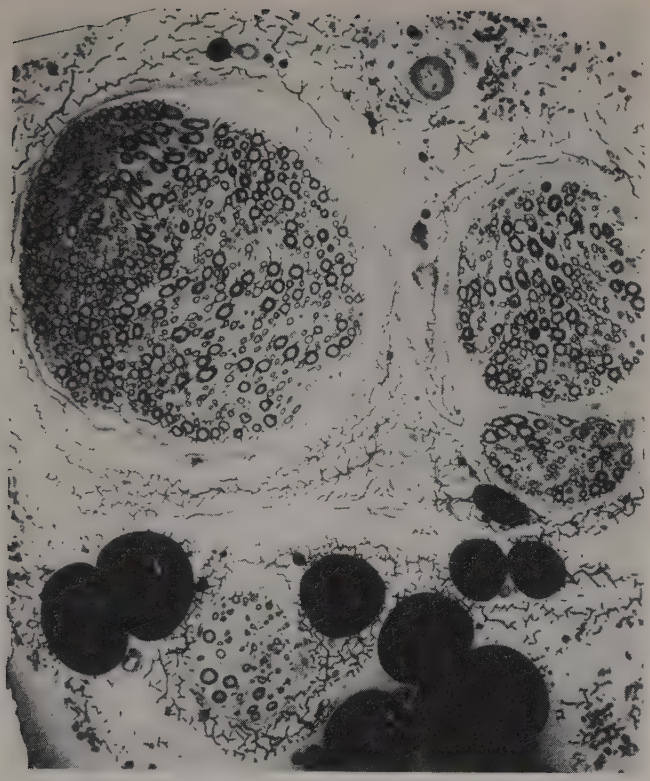


Abb. 2: Nervus suralis (Bi 80) bei schwacher Vergrößerung (1 : 182). Es sind 4 verschieden große Faszikel mit unterschiedlicher Faserzusammensetzung abgebildet.

Ihre Mindestgröße war dabei durch das Bildformat festgelegt. Auf diese Weise wurden Faszikel, deren Durchmesser kleiner als 150 µ war, von der Messung ausgeschlossen. Dies ist für die Auswertung von Bedeutung, da Faszikel unter dieser Größe durch die andersartige Faserzusammensetzung die Meßwerte verfälschen können.

Die lichtmikroskopische Technik bedingte, daß bei der Messung nur markhaltige Fasern erfaßt werden konnten. Die marklosen Fasern blieben deshalb unberücksichtigt. Diese wären nur elektronenmikroskopisch erfaßbar.

Abb. 3: Normaler Nervus suralis (Bi 169) Vergrößerung 1 : 1170.

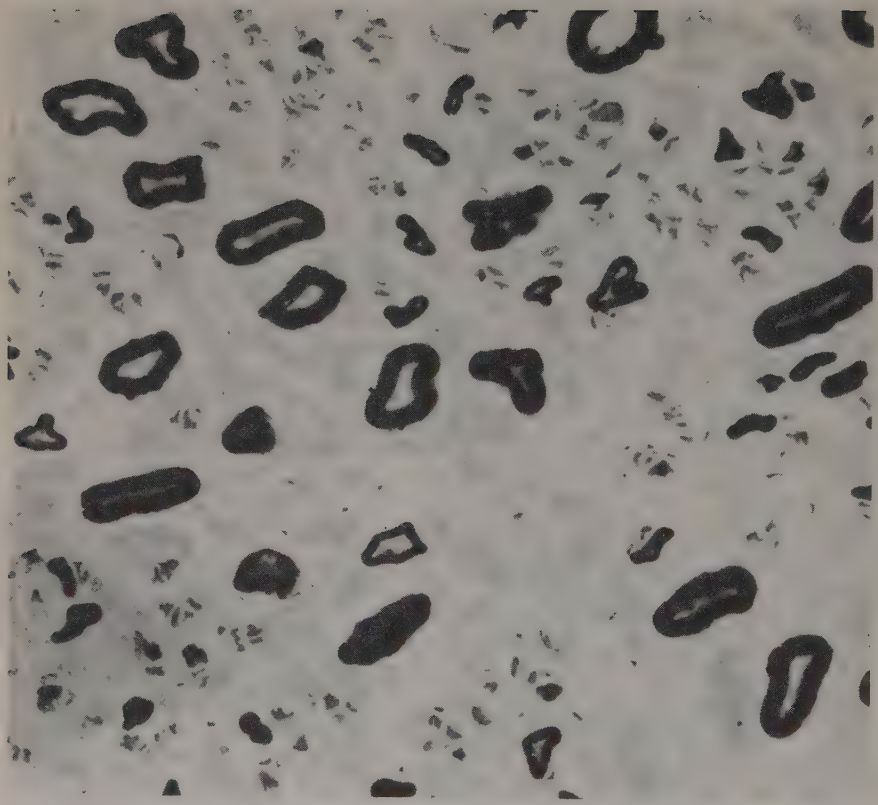


Abb. 4: Pathologisch veränderter Nervus suralis (Bi 223) Vergrößerung 1 : 1170.

2.5. Messungen

Die Messungen wurden mit dem Teilchengrößen-Zählgerät TGZ-3 (Carl Zeiss, Oberkochen) vorgenommen (ROMERO und SKOGLUND 1965). Bei diesem Gerät wird das auszuwertende Bild auf eine Glasplatte gelegt, durch die von unten ein kreisrunder Lichtstrahl projiziert wird, dessen Größe einstellbar ist. Man stellt ihn so ein, daß er sich mit der zu vermessenden Fläche deckt. Dies ist nur bei völlig runden Fasern exakt möglich. Mit etwas Übung gelingt es, die Fläche auch stark verformter Fasern mit ausreichender Genauigkeit zu bestimmen.

In der Abbildung 5 ist das Meßverfahren schematisch dargestellt. Von jeder Faser wurde zunächst die Gesamtfläche F 1 gemessen. Die Axonfläche F 2 ließ sich dann aus dieser Messung ableiten. Hierzu wurde der Rand des auf F 1 eingestellten Lichtstrahls durch Verschieben des Bildes auf den äußeren Rand der Markscheide an einer nicht verformten Stelle der Faser eingestellt. Der Lichtstrahl wurde dann mit der Einstellschraube solange verkleinert, bis er auf der Innenseite der Markscheide sichtbar wurde. Bei schräggeschnittenen Fasern ist die Markscheide nicht überall gleich dick, so daß es besser wäre, die Axonfläche direkt zu bestimmen. Dies ist mit dem TGZ schwierig, da die Intensität des Lichtstrahls nicht ausreicht, die auf der Fotografie schwarz abgebildete Markscheide zu durchleuchten. Solche Fasern wurden deshalb auch nach der indirekten Methode gemessen. Der Lichtstrahl wurde auf die Stelle der Faser eingestellt, an der die Markscheide die mittlere Dicke hat und dann um diese Dicke verkleinert. Der Meßfehler ist größer als bei exakt quergeschnittenen Fasern. Aus diesem Grund wurden Fälle, bei denen Schrägschnitte häufig waren, von der quantitativen Auswertung ausgeschlossen. Pro Fall wurden durchschnittlich 530 markhaltige Fasern vermessen. Die unterschied-

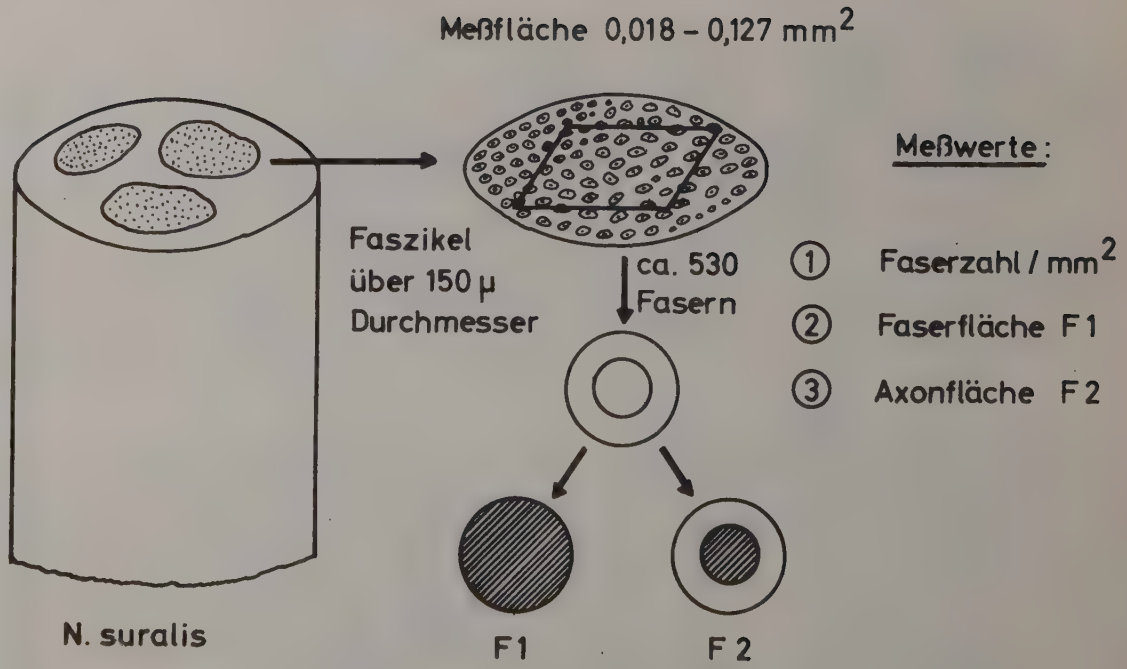


Abb. 5: Meßprinzip.

liche Faserdichte, besonders bei den pathologischen Fällen, machte erforderlich, die aus mehreren Bildern von verschiedenen Faszikeln eines Falls bestehende Gesamtmeßfläche von 0,018 mm^2 bis 0,127 mm^2 zu variieren.

Die Meßwerte werden im TGZ durch ein Potentiometer, das mit der Einstellschraube für den Lichtstrahldurchmesser gekoppelt ist, in zu den Faserdurchmessern proportionale Spannungen umgewandelt. Diese wurden über einen nachgeschalteten Analog/Digitalwandler einer Rechenanlage IBM 1800 zugeleitet. Dieser Rechner nahm die Plausibilitätsprüfungen vor und rechnete die Daten unter Berücksichtigung der Vergrößerung in Flächen in μ^2 um. Anschließend wurden dieser Werte für die spätere kollektive Auswertung fallweise auf Datenkarten abgelocht.

2.6. Auswertung der Daten

Die Meßwerte wurden mit einem Auswertungsprogramm durchgerechnet, das eine Reihe von Daten lieferte, deren Umfang eine weitere Auswertung mit dem Taschenrechner erlaubte.

a) Anzahl der markhaltigen Fasern pro mm^2 (Faserdichte)

b) Prozentualer Flächenanteil der markhaltigen Fasern an der Meßfläche. (Prozentuale Faserfläche)

c) Mittlerer Quotient $\bar{q}$:
Für jedes Wertepaar (F 1, F 2) einer Faser wurde als Maß für die relative Markscheidenfläche der Quotient

$$q = \frac{\text{Axonfläche F 2}}{\text{Gesamtfaserfläche F 1}}$$

berechnet und daraus für alle Fasern eines Falles das arithmetische Mittel $\bar{q}$ bestimmt.

d) Grafische Darstellung der Beziehung zwischen F 1 und F 2:
Während der mittlere Quotient sich auf alle Fasern eines Falles bezieht, soll diese Darstellung Aufschluß über die Bemarkung der verschiedenen Faserkaliber geben.
Für jede Faser wurde mit dem Plotter der Bildpunkt des Wertepaares (F 1, F 2) in ein Achsenkreuz mit der Abszisse F 1 und der Ordinate F 2 eingezeichnet. Aus der Gesamtheit der Werte eines Falles wurde dann die Regressionsgerade mit der allgemeinen Gleichung $y = a + bx$ nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate errechnet und in das Achsenkreuz eingezeichnet (siehe Abbildungen 6 und 7).

2.6.1. Faserspektrum

Die Flächen F 1 wurden der Größe nach geordnet und dann in Klassen mit einer Breite von 5 μ^2 eingeteilt. Von jeder Klasse wurde dann die relative Häufigkeit errechnet. Ein daraus gezeichnetes Histogramm zeigt die Abbildung 8. Die Beziehung der Faserflächen zu den Durchmessern ist in Abbildung 11 (Seite 103) angegeben.

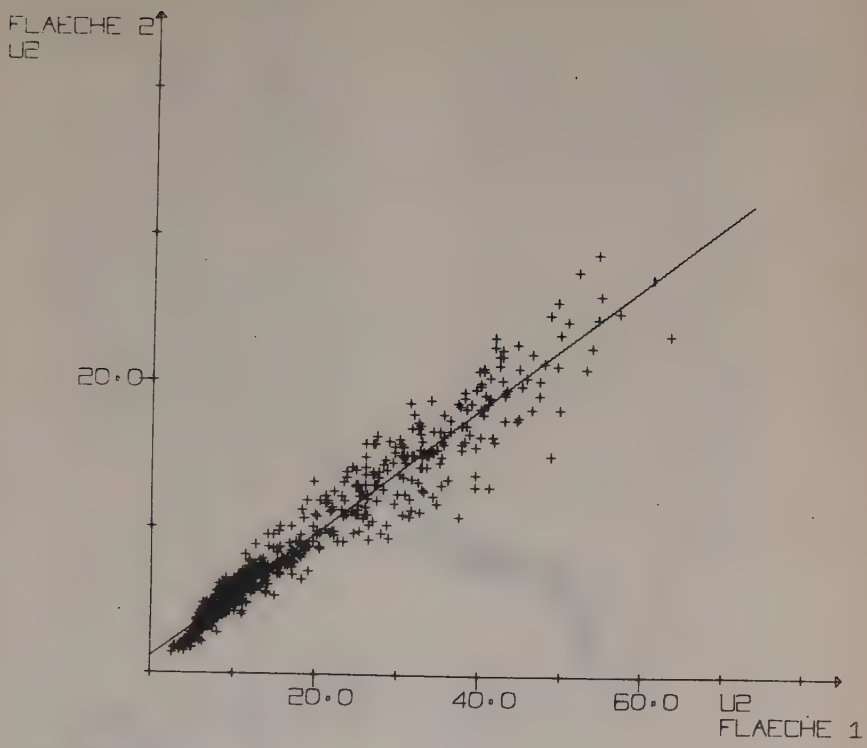


Abb. 6: Graphische Darstellung der Beziehung F 1 - F 2 eines normalen Nervus suralis (Bi 169).

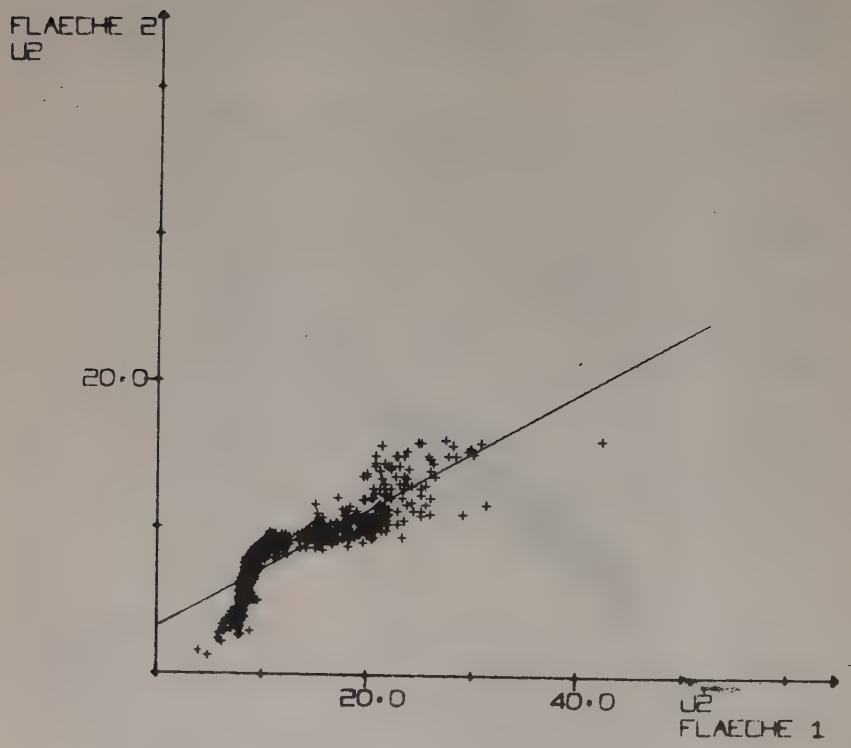


Abb. 7: Graphische Darstellung der Beziehung F 1 - F 2 eines pathologisch veränderten Nervus suralis (Bi 223).

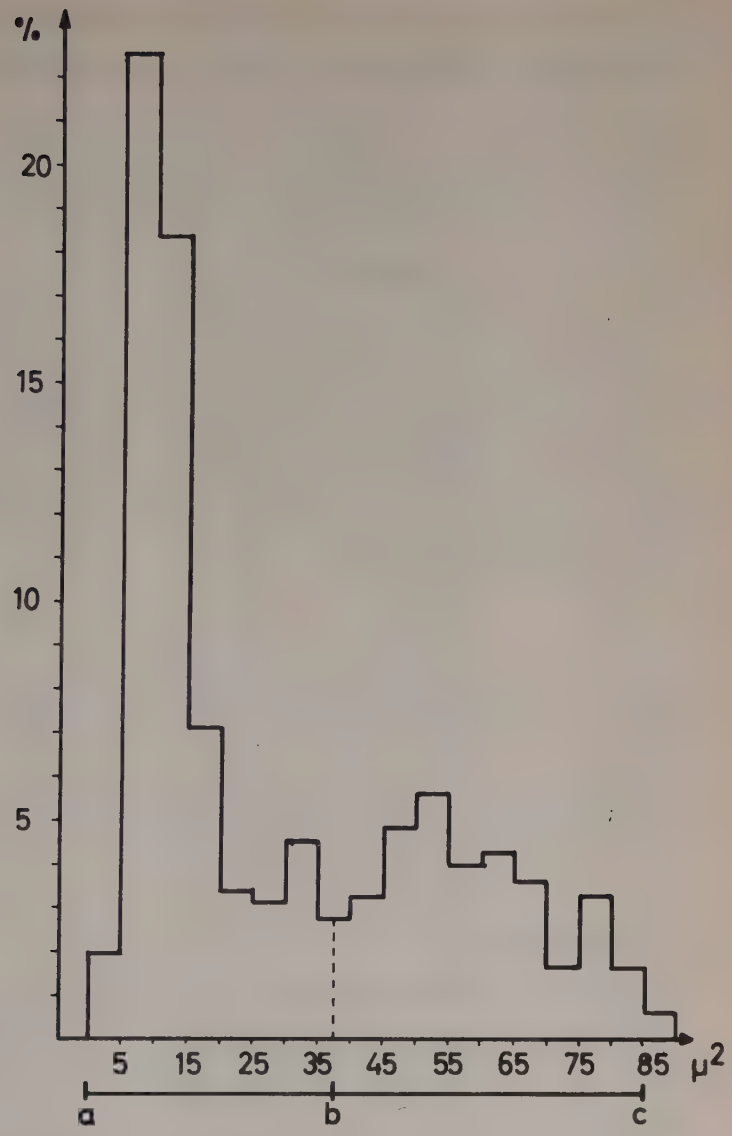


Abb. 8: Faserspektrum (Fall Bi 37)

Dieses Faserspektrum ist im Normalfall eine bimodale Häufigkeitsverteilung. Um die Zahl der kleinen und der großen Fasern pro mm^2 getrennt zu erhalten, wurden zwei Intervalle a, b und b, c (siehe Abbildung 8) eingeführt. Die bimodale Verteilung wird so näherungsweise in zwei Normalverteilungen zerlegt. Die Intervallgrenzen a und c wurden jeweils am Anfang und am Ende der Verteilung auf die Klasse gelegt, deren relative Häufigkeit gerade größer als 1% war. Auf diese Weise wurden besonders am rechten Ende der Verteilung einzelne Extremwerte eliminiert, die sich störend auf eine vergleichende Betrachtung der Spannweite ausgewirkt hätten. Die Intervallgrenze b wurde in die Mitte der Klasse mit der geringsten Häufigkeit zwischen beiden Gipfeln gelegt und die relative Häufigkeit dieser Klasse jeweils zur Hälfte beiden Intervallen zugeschlagen. Aus diesen wurden nun die relativen Summenhäufigkeiten

$$\sum_{i=a}^{b} f(x_i) \quad \text{und} \quad \sum_{j=b}^{c} f(x_j)$$

ermittelt und daraus die Faserzahl pro mm^2 für die beiden Gruppen berechnet.

Außerdem werden die Lage der Gipfel und die Spannweite der beiden Intervalle angegeben. (Kurventeil 1 und 2)

2.7. Normalkollektiv

Aus den 36 ausgewerteten Fällen wurden 7 Fälle ausgewählt, die bei der qualitativ-morphologischen Untersuchung keine pathologischen Veränderungen zeigten und es auch vom klinischen Verlauf her dafür keinen Anhalt gab.

Zusätzlich wurden noch drei bei Autopsien entnommene N. surales, die von Verstorbenen ohne neurologische Erkrankung stammten, nach

gleicher Methodik vorbehandelt und ausgewertet. Das gesamte Normalkollektiv besteht somit aus 10 Fällen, die in vier Altersgruppen eingeteilt wurden:

Gruppe 1: bis 1 Jahr
Gruppe 2: 1 - 2 Jahre
Gruppe 3: 2 - 5 Jahre
Gruppe 4: 5 - 15 Jahre

Gruppe	Fall-Nummer	Alter
1	Bi 215	1 Monat
	Bi 25	1 Jahr 7 Monate
2	Bi 57	1 Jahr 10 Monate
	Bi 37	2 Jahre
	Bi 93	2 Jahre 2 Monate
3	NS 3	3 Jahre
	Bi 202	5 Jahre
	Bi 169	6 Jahre
4	NS 4	7 Jahre
	NS 5	15 Jahre

Tabelle 1: Einteilung der 10 Normalfälle in 4 Altersgruppen.

3. BEFUNDE

3.1. Morphometrische Daten des Normalkollektivs

	< 1 Jahr	1 - 2 Jahre	2 - 5 Jahre	5 - 15 Jahre
Faserzahl / mm^2	23 000	19 400	15 300	14 000
s_x	-	4 879	800	1 143
Prozentualer Flächenanteil der Markfasern	25%	42%	38%	42%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,7046	0,5482	0,5309	0,4074
s_x	-	0,0132	0,034	0,0075

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen s_x innerhalb der Altersgruppen des Normalkollektivs.

3.1.1. Faserzahl pro mm^2 und prozentuale Faserfläche

Die große Altersabhängigkeit der Faserzahl pro mm^2 geht aus der Tabelle 2 hervor. Den höchsten Wert hat sie in der Gruppe 1. Die entsprechende prozentuale Faserfläche ist mit 25% niedrig, daraus folgt,

daß es sich hier um durchweg kleine, unreife Fasern handeln muß.

In der Gruppe 2 ist die Faserzahl pro mm^2 gegenüber der Gruppe 1 um 16% abgefallen. Die prozentuale Faserfläche hat dagegen um 17% zugenommen. Diese gegenläufige Verschiebung spiegelt die in diesem Zeitraum sich abspielenden Wachstumsvorgänge wieder.

In der Gruppe 3 beträgt der Abfall der Faserzahl pro mm^2 gegenüber der vorigen Gruppe etwa 21%. Die prozentuale Faserfläche verändert sich dagegen nur noch unwesentlich.

Zwischen den Gruppen 3 und 4 fällt die Faserzahl pro mm^2 um 8,5%, also deutlich weniger als vorher. Die prozentuale Faserfläche bleibt annähernd gleich.

Um diese Wachstumsvorgänge anhand der morphometrischen Werte näher zu untersuchen, sollen sie in zunächst zwei Komponenten zerlegt werden: Wachstum des interstitiellen Raumes, der bei der lichtmikroskopischen Untersuchung aus den marklosen Fasern Schwann'scher Zellen und Bindegewebe besteht, und dem Wachstum der markhaltigen Fasern. Zur gesonderten Bestimmung des Faserwachstums wurde, ohne die zugrundeliegende Verteilung zu berücksichtigen, der Mittelwert der Faserflächen $\overline{F\,1}$ für jeden Fall bestimmt und daraus die Mittelwerte für die einzelnen Altersgruppen berechnet. Die jeweils aufeinanderfolgenden Gruppen wurden miteinander verglichen und die prozentuale mittlere Flächenzunahme bestimmt. Die sich ergebenden Werte sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Gruppe	Mittelwert der Faserfläche $\overline{F\,1}$	Prozentuale Zunahme
1	10,7 μ^2	
2	21,9 μ^2	104,3%
3	24,8 μ^2	13,45%
4	29,7 μ^2	19,7%

Tabelle 3: Mittelwert der Faserfläche $\overline{F\,1}$.

Zwischen Gruppe 1 und 2 verdoppelt sich die mittlere Faserfläche. Vergleicht man diesen Zuwachs mit den Werten für prozentuale Faserfläche in Tabelle 2, so fällt auf, daß der Mittelwert der Faserfläche $\overline{F\,1}$ stärker zunimmt, als der Anteil der markhaltigen Fasern an der Meßfläche, der sich nur um 68% vergrößert. Dieser Unterschied kommt durch das Wachstum des interstitiellen Raumes zustande. Weitaus überwiegend ist bis zum Alter von 1-2 Jahren das Faserwachstum. Es verringert sich dann in den folgenden Altersgruppen 3 und 4, wobei aber die prozentuale Faserfläche annähernd gleich bleibt. Man kann also sagen, daß ab einem Alter von 2 Jahren Markfasern und Interstitium im gleichen Ausmaß an Fläche zunehmen.

Der altersgemäße Abfall der Faserzahl pro mm^2 ist aus den Einzelwerten der Normalfälle in der Abbildung 9 als Kurve wiedergegeben.

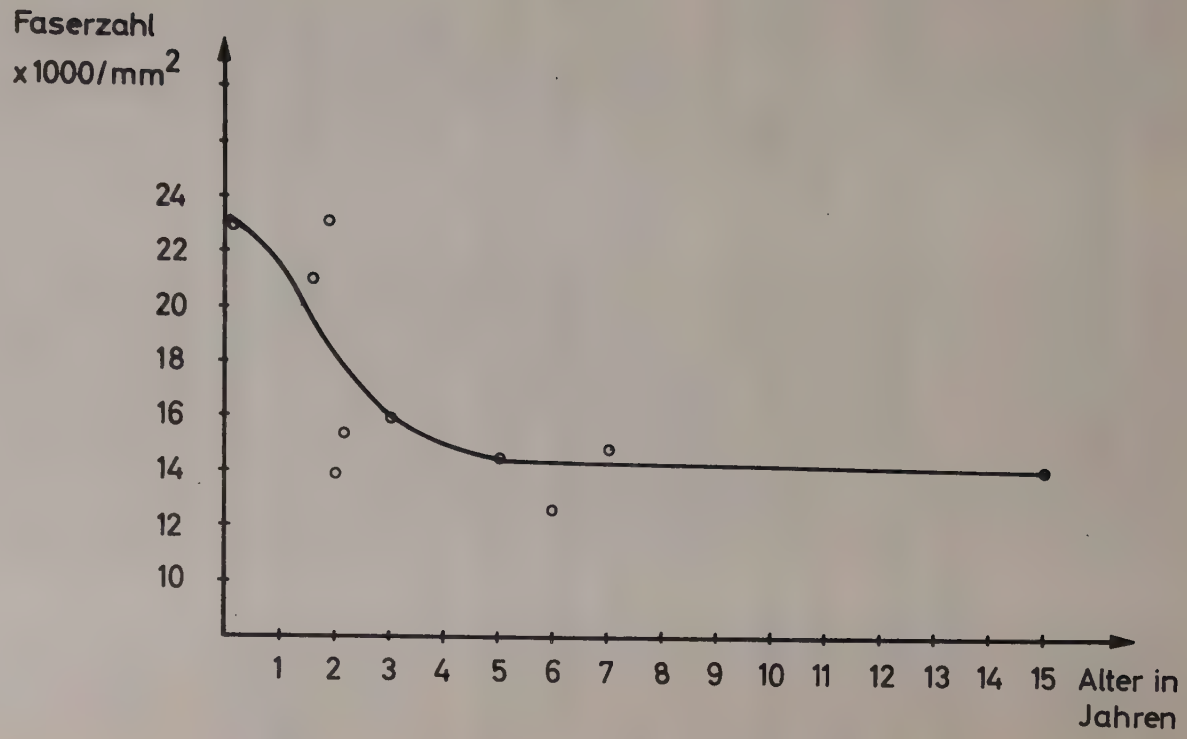


Abb. 9: Änderung der Faserzahl pro mm^2 mit zunehmendem Lebensalter.

Der anfänglich steile Abfall der Kurve endet mit etwa 4 Jahren. Danach fällt sie nur noch wenig. Für eine Beurteilung des Verlaufs nach dem 15. Lebensjahr lagen keine Normalwerte vor. Nach TACKMANN und Mitarbeitern (1975) kann aber davon ausgegangen werden, daß sich die Kurve als Gerade mit geringem Abfall fortsetzt.

3.1.2. Quotient $\bar{q}$

In der Tabelle 2 ist der mittlere Quotient innerhalb der Altersgruppen angegeben.

Den höchsten Wert hat er in der Gruppe 1 mit 0,7046. Dies bedeutet, daß die Markscheiden noch sehr dünn sind. In den folgenden Altersgruppen nimmt er, bedingt durch die fortschreitende Markreifung allmählich ab, wie Abbildung 10 zeigt.

Die Mittelwerte der Gruppen 2-4 wurden nacheinander mit dem Test von WILCOXON verglichen. Hierbei konnte beim einseitigen Vergleich aufeinanderfolgender Werte kein signifikanter Unterschied ($P > 0,05$) gefunden werden. Sieht man einmal von der durch die etwas geringe Fallzahl des Normalkollektivs bedingten statistischen Unsicherheit ab, so kann nach diesen Werten gesagt werden, daß in den ersten zwei Lebensjahren die stärkste Markreifung stattfindet. Sie setzt sich auch in den folgenden Jahren noch in geringem Ausmaß fort, denn erst in der Gruppe 4 erreicht der Quotient seinen niedrigsten Wert mit 0,4974, bei einer trotz des großen Altersbereichs dieser Gruppe niedrigen Standardabweichung von 0,0075 (SCHRÖDER 1978).

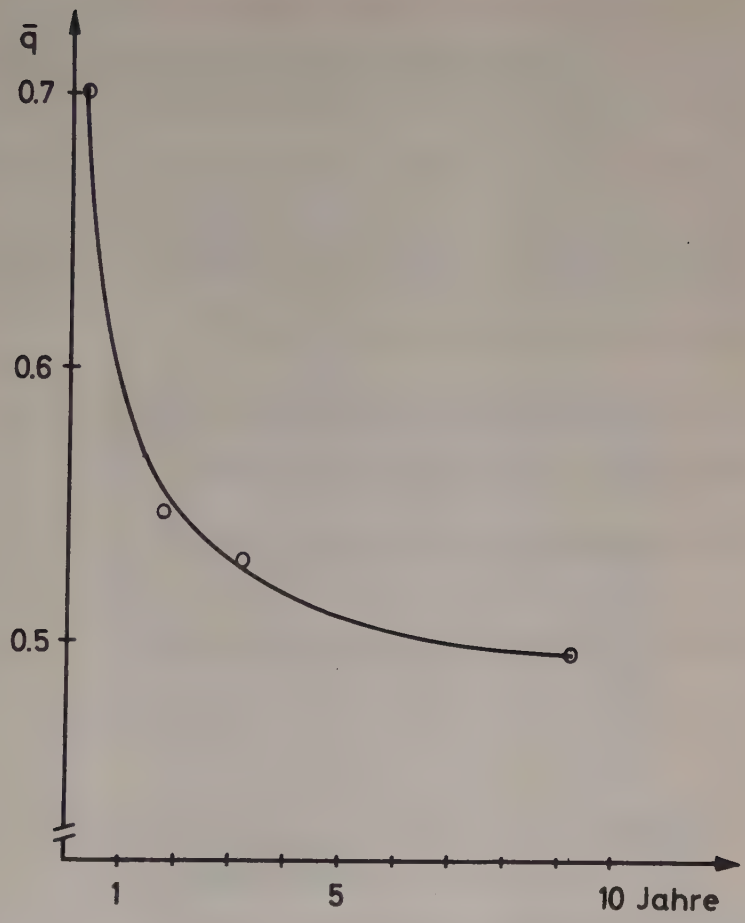


Abb. 10: Änderung des mitttleren Quotienten $\bar{q}$ mit zunehmendem Lebensalter

3.1.3. Beziehung F 1 - F 2

Bei den Normalfällen läßt sich diese Beziehung in recht guter Näherung durch die Regressionsgerade beschreiben. Ihre Funktionsgleichung gibt die Zuordnungsvorschrift der Wertepaare (F 1, F 2) an.

Auch der Quotient q einer Faser beschreibt diese Zuordnung. Er bezieht sich dabei aber nur auf eine Faser. Mit der Einführung des mittleren Quotienten $\bar{q}$ wurde versucht, ohne Rücksicht auf die dem N. suralis eigene Verteilung der Markfasern, ein anschauliches Maß für den Bemarkungszustand anzugeben.

Die Zusammenhänge zwischen dem Quotienten und der Regressionsgeraden sollen deshalb hier dargestellt werden.

Die Regressionsgleichung hat die allgemeine Form:

$$y = a + bx$$

Angenommen, sie ist eine Ursprungsgerade, so gilt:

$$y = bx$$

oder:

$$F\,2 = q\,F\,1$$

Daraus folgt:

$$q = \frac{F\,2}{F\,1} = \text{const}$$

Hat die Gleichung einen Achsenabschnitt, so gilt:

$$F\,2 = a + b\,F\,1$$

Daraus folgt:

$$q = b + \frac{a}{F\,1} \quad (F\,1 \neq 0)$$

Der Ausdruck $\frac{a}{F\,1}$ stellt eine Hyperbel dar. Läßt man F 1 hinreichend groß werden, so geht $\frac{a}{F\,1}$ gegen 0.

Die Quotienten der Fasern sind in diesem Falle nicht konstant, sondern werden bei positivem Achsenabschnitt mit zunehmenden Faserkaliber kleiner. Für einen negativen Achsenabschnitt gilt das Umgekehrte.

Bis auf einen Fall weist das Normalkollektiv nur positive Achsenabschnitte auf:

Fall - Nr.	Alter	b	a
Bi 215	1 M	0,6375	0,875
Bi 25	1 J 7 M	0,59	-0,53
Bi 57	1 J 10 M	0,508	0,29
Bi 37	2 J	0,4598	0,95
NS 3	3 J	0,414	1,52
Bi 202	5 J	0,4686	1,04
Bi 169	6 J	0,412	1,57
NS 4	7 J	0,3925	1,6
NS 5	15 J	0,337	1,67

Tabelle 4: Steigung b und Achsenabschnitt a der Regressionsgeraden des Normalkollektivs.

Mit zunehmenden Alter wird die Steigung kleiner und der Achsenabschnitt größer. Dies bedeutet für die Quotienten eine zunehmende Abweichung von der Linearität. Für die verschiedenen Faserkaliber heißt dies, daß die Markscheiden der großen Fasern stärker an Dicke zunehmen als die der kleinen Fasern.

3.1.4. Faserspektrum

		1 Jahr	1-2 Jahre	2-5 Jahre	5-15 Jahre
Fasern im Kurvenanteil 1	Prozentualer Anteil	100 %	64%	61%	63%
	Anzahl pro mm^2	23000	12400	9300	8800
	Gipfel 1 (Dichtemittel)	10 μ^2	9,6 μ^2	10 μ^2	10,7 μ^2
	Spannweite	0-25 μ^2	0-28 μ^2	0-28 μ^2	0-32 μ^2
Fasern im Kurvenanteil 2	Prozentualer Anteil	0 %	36 %	39 %	37 %
	Anzahl pro mm^2	-	7000	6000	5200
	Gipfel 2 (Dichtemittel)	-	43 μ^2	53 μ^2	59 μ^2
	Spannweite	-	28-48 μ^2	28-70 μ^2	32-85 μ^2

Tabelle 5: Faserspektrum des Normalkollektivs (vgl. Abbildung 8).

Das Faserspektrum ist, wie die Tabelle 5 zeigt, bis zum Alter von einem Jahr unimodal und in den folgenden Altersgruppen bimodal.

Die prozentualen Anteile der kleinen und großen Fasern an der Gesamtfaserzahl ändern sich in den Gruppen 2 bis 4 nicht wesentlich. Der altersabhängige Abfall der Faserzahl pro mm^2 verteilt sich entsprechend auf die zwei Fasergruppen.
Das Faserwachstum bewirkt eine Verbreiterung der Kurve der grossen Fasern, deren Spannweite entsprechend zunimmt. In der Gruppe 2 beträgt die Fläche der größten Fasern 48 μ^2, in Gruppe 4 dagegen 85 μ^2.

Der erste Gipfel der Häufigkeitsverteilung verschiebt sich nur ganz wenig, dagegen ist beim zweiten Gipfel die wachstumsbedingte Verschiebung von 43 μ^2 auf 59 μ^2 deutlicher (Rechtsverschiebung). Das Dichtemittel wurde nach der von SACHS (1969) angegebenen Formel errechnet.

3.1.5. Morphometrische Befunde der Normalfälle

Die morphometrischen Daten der 10 zum Vergleich verwendeten Normalfälle sind nachfolgend in tabellarischer Form nach zunehmendem Lebensalter geordnet, dargestellt.

Fall - Nummer: Bi 215 Alter: 1 Monat

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann

Morphologische Diagnose:

Normaler Nerv

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	23233
Prozentuale Faserfläche	24,9%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,7046
Beziehung F 1 - F 2	Altersgemäß dünne Markscheiden, besonders bei den Fasern von 7 - 15 μ^2.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	100 %	23233	10	5 - 20
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Normaler Nerv.

Fall - Nummer: Bi 25 Alter: 1 Jahr 7 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Speicherkrankheit.

Morphologische Diagnose:

Normaler, altersentsprechender Aufbau.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	21040
Prozentuale Faserfläche	46,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5605
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	60 %	12624	5-10	0-25
Kurventeils 2	39 %	8200	30-35	25-60

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: Bi 57 Alter: 1 Jahr 10 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf spinale Muskelatrophie.

Morphologische Diagnose:

Keine pathologischen Veränderungen.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	23233
Prozentuale Faserfläche	45%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,534
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	60,5%	14124	5-10	0-25
Kurventeils 2	37,8%	8700	25-30	25-45

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: Bi 37 Alter: 2 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Speicherkrankheit.

Morphologische Diagnose:

Keine pathologischen Veränderungen.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	13900
Prozentuale Faserfläche	33,8%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5509
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	72 %	10000	5-10	0-35
Kurventeils 2	26 %	3565	50-55	35-80

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: Bi 93 Alter: 2 Jahre 2 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Speicherkrankheit. Entwicklungsverzögerung, statomotorische Retardierung.

Morphologische Diagnose:

Keine MLD. Faserzahl reduziert, Vermehrung des endoneuralen Bindegewebes und der Schwann-Zellen.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	15397
Prozentuale Faserfläche	37,9%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,493
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	69 %	10634	5-10	5-35
Kurventeils 2	27,8%	4280	55-60	35-75

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: NS 3 Alter: 3 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Kein Anhalt für eine neurologische Erkrankung.

Morphologische Diagnose:

Normaler Nerv.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	16027
Prozentuale Faserfläche	46,8%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5419
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	58,7%	9392	5-10	0-30
Kurventeils 2	39,1%	6256	45-50	30-80

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: Bi 202 Alter: 5 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Speicherkrankheit z.B. Spielmeyer-Vogt. Opticusatrophie beiderseits mit Maculadegeneration.

Morphologische Diagnose:

Keine Lipidspeicherkrankheit. Geringe herdförmige Myelindestruktionen (möglicherweise artifiziell).

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	14438
Prozentuale Faserfläche	30 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5581
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	61,3%	8850	5-10	5-25
Kurventeils 2	35,3%	5090	30-35	25-50

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: Bi 169 Alter: 6 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Morbus Werdnig-Hoffmann.

Morphologische Diagnose:

Normaler Nerv

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	12740
Prozentuale Faserfläche	30,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,505
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	62,6%	7975	10-15	5-30
Kurventeils 2	36,2%	4535	35-40	30-85

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: NS 4 Alter: 7 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Kein Anhalt für eine neurologische Erkrankung.

Morphologische Diagnose:

Normaler Nerv.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	14959
Prozentuale Faserfläche	48 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,4899
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	62,3%	9320	5-10	0-30
Kurventeils 2	34,2%	5116	50-55	30-85

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

Fall - Nummer: NS 5 Alter: 15 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Kein Anhalt für eine neurologische Erkrankung.

Morphologische Diagnose:

Normaler Nerv.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	14329
Prozentuale Faserfläche	40,8 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,4974
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	64,5%	9242	5-10	0-35
Kurventeils 2	31,3	4485	55-60	35-85

Morphometrische Diagnose:

Normalbefund.

3.2. Morphometrische Befunde der Fälle mit pathologischen Abweichungen von den Kontrollwerten

Die 29 Fälle sind nach dem Lebensalter aufsteigend geordnet. 18 davon liegen in dem vom Normalkollektiv erfaßten Altersbereich von 1 Monat bis 15 Jahren.

Die Darstellung erfolgte in gleicher Weise wie bei den Normalfällen.

Das angegebene Alter ist das Lebensalter zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme.

Als klinische Verdachtsdiagnose ist die vorläufige Diagnose zu diesem Zeitpunkt unter Einbeziehung der differentialdiagnostischen Vorschläg seitens des Einsenders angegeben.

Die Abweichungen der Daten Faserzahl pro mm^2, prozentuale Faserfläche und mittlerer Quotient eines Falles wurden als pathologisch beurteilt, wenn sie außerhalb des 2 s - Intervalls des Mittelwertes der Kontrollfälle der entsprechenden Altersgruppe lagen.

Die Beurteilung des Faserspektrums und der Beziehung F 1 - F 2 erfolgte durch qualitativen Vergleich mit den entsprechenden Altersgruppen des Normalkollektivs.

Beim Faserspektrum wurde der ab Altersgruppe 2 normale, zweigipflige Verlauf (siehe Abb. 8 und Tabelle 5) zugrunde gelegt und die Lageverschiebung oder das Fehlen eines Gipfels als Hinweis für eine Schädigung der entsprechenden Faserkaliber angesehen.

Die Beziehung F 1 - F 2 wurde anhand der vom Rechner geplotteten Darstellungen (siehe Abb. 6 und 7) beurteilt. Als pathologische Abweichung von der bei den Normalfällen linearen Beziehung wurde der nichtlineare Verlauf der Punkte in der Darstellung gewertet.

Diese morphologischen Daten jedes Falles wurden untereinander in Bezug gesetzt und zu einer morphometrischen Diagnose zusammengefaßt.

Fall - Nummer: Bi 145 Alter: 10 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Fetales Alkoholsyndrom, statomotorische Retardierung

Morphologische Diagnose:

Axone intakt. Geringer, disseminierter Markscheidenzerfall.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	18137
Prozentuale Faserfläche	36,1%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5339
Beziehung F 1 - F 2	linear $y = 0{,}548\ x$

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	94,3%	17000	5-10	5-50
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserdichte und prozentuale Faserfläche normal. Quotient im Normbereich. Faserspektrum dem Alter entsprechend unimodal mit großer Spannweite. Verzögerte Markreifung ist nicht auszuschließen.

Fall - Nummer: Bi 74 Alter: 1 Jahr 2 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie.

Morphologische Diagnose:

Kein Anhalt für Lipidspeicherkrankheit. Normaler Nerv.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	28329
Prozentuale Faserfläche	50,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,455
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	75,3%	21300	5-10	0-30
Kurventeils 2	23,0%	6515	35-40	30-50

Morphometrische Diagnose:

Sehr hohe Faserzahl/mm^2. Der mittlere Quotient ist zu niedrig. Da die Beziehung F 1 - F 2 linear ist, haben alle Faserkaliber eine relativ zu dicke Markscheide. Das Faserspektrum zeigt das normale bimodale Verteilungsmuster. Die Anzahl der kleinen Fasern ist auf Kosten der großen erhöht. Der Befund ist insgesamt auf Schrumpfung zurückzuführen.

Fall - Nummer: Bi 135 Alter: 1 Jahr 4 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Unklares cerebrales Krankheitsbild, progredient mit Myoklonien und Strabismus.

Morphologische Diagnose:

Verlagerung und Verformung der Fasern durch Schrumpfung.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	17260
Prozentuale Faserfläche	50,2%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,3756
Beziehung F 1 - F 2	linear $y = 0{,}358\ x$

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	56,6%	9770	10-15	5-30
Kurventeils 2	39,2%	6770	50-55	30-70

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl an der unteren Normgrenze. Normale Faserverteilung. Quotient etwas niedrig, was wohl fixationsbedingt ist. Keine eindeutige Aussage möglich.

Fall - Nummer: Bi 257 Alter: 1 Jahr 4 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf cerebralen, degenerativen Prozeß. Hypertonie der unteren Extremitäten ansonsten Hypotonie. Maculadegeneration und statomotorische Retardierung.

Morphologische Diagnose:

An einzelnen Fasern Markscheidendestruktion mit Markballen. Axone intakt. Verdacht auf Morbus Batten-Spielmeyer-Vogt.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	16246
Prozentuale Faserfläche	18 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,7298
Beziehung F 1 - F 2	Hoher Quotient bis 10 μ^2 und ab 15 μ^2. Zwischen 10 und 15 μ^2 ein Rest normal bemarkter Fasern.

Faserm im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	100 %	16246	10	0-30
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl an der unteren Normgrenze. Prozentuale Faserfläche auf die Hälfte reduziert. Die großen Fasern fehlen ganz. Die Bemarkung ist zu dünn. Im Bereich 10-15 μ^2 sind intakte Fasern enthalten.

Fall - Nummer: Bi 94 Alter: 1 Jahr 6 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Fehlbildung oder Atrophie im Hirnstamm. Geburtsasphyxie, Tetraspastik.

Morphologische Diagnose:

Kein Anhalt für Speicherkrankheit.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	35342
Prozentuale Faserfläche	54%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,555
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	75,4%	26350	5-10	0-25
Kurventeils 2	22,3%	7805	25-30	25-50

Morphometrische Diagnose:

Hohe Faserdichte durch Schrumpfung bedingt. Bemarkung normal in allen Faserkalibern.

Fall - Nummer: Bi 24 Alter: 1 Jahr 8 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf neuroaxonale Dystrophie.

Morphologische Diagnose:

Markzerfallsprozeß, Axone ohne Veränderung. Vermehrung des Bindegewebes. Durch Autopsie gesicherter Morbus Krabbe.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	7525
Prozentuale Faserfläche	10,5%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,542
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	98,4%	7400	5-10	5-35
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl/mm^2 um mehr als die Hälfte reduziert. Die großen Fasern fehlen ganz. Auch die Anzahl der kleinen Fasern ist zu niedrig. Die Bemarkung ist bei allen Fasern intakt.

Fall - Nummer: Li 56 Alter: 2 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie, Impfschaden.

Morphologische Diagnose:

Herdförmige Markveränderungen. Große Fasern zu dünn. Entmarkungsprozeß möglich.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	10800
Prozentuale Faserfläche	
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,7092
Beziehung F 1 - F 2	ab 7 μ^2 hoher Quotient

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	100 %	10800	5-10	0-30
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserdichte zu gering. Fasern ab 30 μ^2 fehlen. Bemarkung der kleinen Fasern normal. Ab 7 μ^2 viel zu dünne Markscheiden. Entmarkungsprozeß mit Ausfall der großen Fasern.

Fall - Nummer: Li 58 Alter: 2 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie. Eltern blutsverwandt. Ab 1 1/2 Jahren Fallneigung.

Morphologische Diagnose:

Metachromatische Leukodystrophie. Zu dünne Markscheiden, Markabbau.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	7836
Prozentuale Faserfläche	7,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,773
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	100 %	7830	5-10	0-25
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl/mm^2 um die Hälfte reduziert. Fasern ab 25 μ^2 fehlen ganz. Die Bemarkung ist bei allen erhaltenen Fasern zu dünn.

Fall - Nummer: Bi 95 Alter: 2 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf cerebrale Schädigung. Kongenitale Leberfibrose.

Morphologische Diagnose:

Verzögerte Markreifung. Viel markarme Fasern.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	18438
Prozentuale Faserfläche	31,7%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,52
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	70,5%	13000	5-10	0-25
Kurventeils 2	28,5%	5264	25-30	25-55

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl/mm^2 normal. Anzahl der großen Fasern für das Alter zu gering. Bemarkung in allen Faserkalibern normal.

Fall - Nummer: Bi 175 Alter: 2 Jahre 4 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Entwicklungsrückstand, Ataxie.

Morphologische Diagnose:

Geringe disseminierte Markschädigung. Verzögerte Markreifung oder Entmarkungskrankheit.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	18877
Prozentuale Faserfläche	26,2%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5296
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	84,3%	15900	5-10	0-20
Kurventeils 2	14,1%	2661	-	20-40

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl normal. Prozentuale Faserfläche zu klein. Alle Fasern normal bemarkt. Faserspektrum unimodal. Die Anzahl der großen Fasern ist reduziert. Die Zahl der kleinen entsprechend relativ erhöht. Dieser Befund macht eine verzögerte Markreifung wahrscheinlich.

Fall - Nummer: Bi 44 Alter: 3 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie. Streckkrämpfe, Mikrocephalie.

Morphologische Diagnose:

Axonale Veränderungen im Sinne einer neuroaxonalen Dystrophie. Nach Hirnbiopsie: Morbus Pelizeaus-Merzbacher, frühinfantiler Typ.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	7890
Prozentuale Faserfläche	42,2%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,609
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	62,5%	4931	10-15	5-30
Kurventeils 2	35,1%	2770	40-45	30-70

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl auf die Hälfte der Norm erniedrigt, davon sind alle Faserkaliber gleich betroffen, da das Faserspektrum bimodal ist. Die Bemarkung ist bei allen Faserkalibern zu dünn.

Fall - Nummer: Bi 225 Alter: 3 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf spinale Muskelatrophie vom Beckengürteltyp.

Morphologische Diagnose:

Unauffälliger Nerv.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	11586
Prozentuale Faserfläche	15,3%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,6764
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	98,9%	11450	5-10	5-30
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl reduziert. Interstitium vermehrt. Quotient besonders bei den Fasern von 7-15 μ^2 und ab 22 μ^2 erhöht. Von 15-22 μ^2 sind die Fasern normal bemarkt. Das Faserspektrum ist unimodal. Fasern ab 30 μ^2 fehlen ganz.

Fall - Nummer: Bi 113 Alter: 6 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Polyneuroradiculitis.

Morphologische Diagnose:

Reste eines vorhergegangenen Markscheidenzerfalls mit Remyelinisation. Angedeutete Zwiebelschalenbildung.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	9041
Prozentuale Faserfläche	30,7%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,52
Beziehung F 1 - F 2	linear

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	80,5%	7684	15-20	10-60
Kurventeils 2	16,2%	398	75-80	60-90

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl reduziert. Bemarkung normal. Atypisches Faserspektrum mit zweitem Gipfel bei sehr großen Fasern, wohl durch Zwiebelschalenbildung bedingt.

Fall - Nummer: Bi 13 Alter: 9 Jahre 6 Monate

Klinische Verdachtsdiagnose:

Cerebrale Abbausymptomatik. Hydrocephalus internus.

Morphologische Diagnose:

Leichte Schädigung der großen Fasern.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	11945
Prozentuale Faserfläche	26,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,444
Beziehung F 1 - F 2	Höherer Quotient bei großen Fasern.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	73,3%	8760	5-10	0-35
Kurventeils 2	27,4%	3274	45-50	35-70

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl im Normbereich. Prozentuale Faserfläche zu gering. Anteil der großen Fasern zu niedrig. Markscheiden der großen Fasern dünner als die der übrigen Fasern.

Fall - Nummer: Bi 242 Alter: 12 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf cerebralen degenerativen Prozeß. Geistiger und motorischer Entwicklungsrückstand, Maculadegeneration.

Morphologische Diagnose:

Keine eindeutigen Hinweise auf Markzerfall.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	7192
Prozentuale Faserfläche	13,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,6519
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	63 %	4545	5-10	5-20
Kurventeils 2	32,8%	2359	25-30	20-60

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl auf Kosten der großen Fasern vermindert. Vermehrung des Interstitiums. Die kleinen Fasern sind zu dünn bemarkt. Die größten haben dicke Markscheiden, erreichen aber nur 50 μ^2. Der zweite Gipfel liegt bei relativ niedrigem Kaliber. Faseraufbaustörung mit Regeneration und Remyelinisation.

Fall - Nummer: Bi 210 Alter: 14 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Neurogene Muskelatrophie.

Morphologische Diagnose:

Noch floride Entmarkungsneuropathie mit Remyelinisation. Keine axonale Läsion.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	6500
Prozentuale Faserfläche	17 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,4545
Beziehung F 1 - F 2	um 15 μ^2 Quotient hoch, ab 30 μ^2 niedrig.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	51 %	3315	10-15	5-30
Kurventeils 2	38 %	2470	30-35	30-65

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl auf Kosten aller Faserkaliber etwa um die Hälfte reduziert. Interstitium vermehrt. Ausfall der größten Fasern. Die kleinen Fasern haben infolge der Regeneration dünne Markscheiden. Die größeren Fasern ab 30 μ^2 sind relativ dick bemarkt.

Fall - Nummer: Bi 104 Alter: 15 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf neurogene Muskelatrophie.

Morphologische Diagnose:

Faserzahl reduziert. Markscheidenverlust. Einzelne hypermyelinisierte Fasern. Entmarkungsneuropathie.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	1534
Prozentuale Faserfläche	2%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,4794
Beziehung F 1 - F 2	sehr niedriger Quotient bei grösseren Fasern.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	91 %	1396	5-10	0-25
Kurventeils 2	7,5%	115	-	25-50

Morphometrische Diagnose:

Weitgehender Markfaserverlust. Die Restfasern sind zu 90% aus der Gruppe der kleinen Fasern mit dünnen Markscheiden. 10% entfallen auf den Rest. Diese sind zum Teil erheblich überbemarkt. Das Interstitium nimmt 98% der Meßfläche ein.

Fall - Nummer: Bi 29 Alter: 19 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie. Angeborene Demenz, Denervierungszeichen.

Morphologische Diagnose:

Geringe Markzerfallsvorgänge. Grenzfall zum Normalen.

Morphometrische Daten:

Faserzahl / mm^2	8420
Prozentuale Faserfläche	36,6%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,3981
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	56,8%	4782	10-15	5-35
Kurventeils 2	41,3%	3477	75-80	40-100

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl zu niedrig bei kleinen und großen Fasern. Bemarkung auffallend stark. Im Faserspektrum zweiter Gipfel bei relativ hohem Faserkaliber (vermutlich Artefakte, fixierungsbedingt. Quellung der Markscheiden, hierdurch zu dicke Markscheiden und zu wenig Fasern pro Fläche, da sie auseinanderrücken).

Fall - Nummer: Bi 91 Alter: 19 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Symptomatik wie Morbus Friedreich.

Morphologische Diagnose:

Entmarkungsneuropathie mit Zwiebelschalenbildung. Progressive hypertrophische Neuritis.

Morphometrische Daten:

Faserzahl / mm^2	1562
Prozentuale Faserfläche	3 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,4334
Beziehung F 1 - F 2	Fasern von 10-30 μ^2 haben sehr niedrigen Quotienten.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	98,6%	1540	20-25	5-40
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl auf 12% der Norm erniedrigt. Das Interstitium überwiegt mit 97%. Die Fasern von 10-30 μ^2 haben sehr dicke Markscheiden (Zwiebelschalen). Faserspektrum unimodal. Keine Fasern über 40 μ^2 erhalten. Auch die kleinen Fasern sind schwach vertreten. Kein Hinweis für Faserregeneration und Remyelinisation.

Fall - Nummer: Bi 81 Alter: 26 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf cerebrale Stoffwechselkrankheit.

Morphologische Diagnose:

Keine sicheren pathologischen Veränderungen.

Morphometrische Daten:

Faserzahl / mm^2	9835
Prozentuale Faserfläche	40,9%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,415
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlicher Verlauf

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	53 %	5310	10-15	5-35
Kurventeils 2	39 %	3930	85-90	35-100

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl normal. Quotient uneinheitlich: 60% der Fasern normal bemarkt, 40% zu stark. Im Faserspektrum sind beide Gipfel zu größeren Kalibern verschoben. Veränderungen möglicherweise fixationsbedingt, im Sinne einer Markscheidenquellung.

Fall - Nummer: Bi 229 Alter: 26 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf neurogene Muskelatrophie.

Morphologische Diagnose:

Weitgehend unauffälliger Nerv.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	10867
Prozentuale Faserfläche	20 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,6331
Beziehung F 1 - F 2	Hoher Quotient, besonders zwischen 8 und 15 μ^2.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	52 %	5650	5-10	5-20
Kurventeils 2	46 %	4998	20-25	20-45

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl normal. Im Faserspektrum ist der zweite Gipfel zu kleineren Kalibern verschoben. Bemarkung uneinheitlich. Zwischen 8-15 μ^2 dünne Markscheiden. Bei 25 μ^2 Häufung von stark bemarkten Fasern. Befund spricht für Entmarkungsneuropathie mit Regeneration und Remyelinisation.

Fall - Nummer: Bi 269 Alter: 35 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf neurogene Muskelatrophie.

Morphologische Diagnose :

Weitgehender Ausfall der großen Fasern. Viele Regenerate. Keine Entmarkungszeichen.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	7068
Prozentuale Faserfläche	5,7 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,8104
Beziehung F 1 - F 2	Ab 7 μ^2 hoher Quotient.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	98,5%	6960	5-10	0-15
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl reduziert durch völligen Ausfall schon der mittleren Fasern. Bemarkung äußerst dünn, besonders im Bereich um 7 μ^2. Kleine Fasern, die als Regenerate anzusehen sind, sind weniger betroffen. Markabbauprozeß mit Regeneration und Remyelinisation regenerierter Axone.

Fall - Nummer: Bi 80 Alter: 36 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Encephalitis disseminata.

Morphologische Diagnose:

Disseminierter Entmarkungsprozeß.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	9220
Prozentuale Faserfläche	36,2%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,494
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	53,5%	4900	10-15	10-35
Kurventeils 2	44,1%	4066	75-80	35-105

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl und Faserverteilung normal. Der Quotient ist in den verschiedenen Faserkalibern uneinheitlich. Es überwiegen dünne und dicke Markscheiden, besonders im Bereich der Fasern von 20-45 μ^2. Markscheiden der mittleren Fasern ohne Regenerationszeichen.

Fall - Nummer: Bi 213 Alter: 40 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf neurale Muskelatrophie.

Morphologische Diagnose:

Entmarkungsneuropathie mit mäßiger Zwiebelschalenbildung und sekundärem Axonuntergang. Neurale peroneale Muskelatrophie.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	2356
Prozentuale Faserfläche	3,6 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5144
Beziehung F 1 - F 2	Im Bereich 10-20 μ^2 hoher Quotient.

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	97,9%	2260	10-15	5-35
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl durch Ausfall der Fasern ab 40 μ^2 stark vermindert. Entmarkung deutlich an den Fasern von 10-20 μ^2. Die größeren Fasern haben relativ dicke Markscheiden.

Fall - Nummer: Bi 251 Alter: 44 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf Encephalitis disseminata.

Morphologische Diagnose:

Ausfall der großen Fasern. Markfaserregeneration. Keine Markabbauprodukte. Axone intakt. Neuropathie Mischform.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	6041
Prozentuale Faserfläche	11,8%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5845
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	75 %	4530	5-10	5-35
Kurventeils 2	23 %	1400	40-45	35-55

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl durch Teilausfall der großen Fasern reduziert. Linksverschiebung des zweiten Gipfels. Vorhandene große Fasern ab 30 μ^2 haben zu dicke Markscheiden. Die kleinen Fasern dagegen sind zu dünn bemarkt (Regenerate). Das Interstitium ist vergrößert.

Fall - Nummer: Bi 239 Alter: 55 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Verdacht auf neurogene Muskelatrophie Charcot-Marie-Tooth.

Morphologische Diagnose:

Leichte Schädigung der großen Fasern.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	7616
Prozentuale Faserfläche	13,4%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,6090
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	85,3%	6500	10-15	-
Kurventeils 2	12,3%	936	-	30-50

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl auf Kosten der großen Fasern vermindert. Bemarkung der Fasern um 25 μ^2 sehr uneinheitlich. Kleine Fasern haben dünne Markscheiden. Große Restfasern zu stark bemarkt. Faserspektrum unimodal. Vergrößerung des interstitiellen Raumes.

Fall - Nummer: Bi 223 Alter: 59 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Neurale, peroneale Muskelatrophie, seit 5 Jahren progredient.

Morphologische Diagnose:

Spektrum durch Ausfall der großen Fasern verschoben. Viel marklose Axone. Vorhandene Fasern intakt, keine Progredienz. Zustand nach Neuropathie.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	3528
Prozentuale Faserfläche	5,3 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5965
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	98,4%	3470	5-10	10-35
Kurventeils 2	-	-	-	-

Morphometrische Diagnose:

Totalausfall der großen Fasern ab 40 μ^2. Zahl der kleinen um 50% reduziert. Mittlere Fasern relativ stark bemarkt. Kleine Fasern haben dünne Markscheiden, besonders bei 12 μ^2. Das Interstitium nimmt etwa 95% der Meßfläche ein. Hinweis für Regeneration und Remyelinisation.

Fall - Nummer: Bi 250 Alter: 59 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Chronische Trichloressigsäureintoxikation. Verdacht auf Polyneuropathie.

Morphologische Diagnose:

Interstitium vermehrt. Keine Entmarkung. Kein axonaler Prozeß. Schwann-cell-disease.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	9607
Prozentuale Faserfläche	15,7%
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5734
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	64,5%	6196	5-10	0-20
Kurventeils 2	30,4%	2920	20-25	20-45

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl wohl noch normal. Prozentuale Faserfläche reduziert. Im Faserspektrum zweiter Gipfel links verschoben. Es fehlen die großen Fasern ab 45 μ^2. Die kleinen Fasern haben zu dünne Markscheiden, die der großen sind relativ zu dick.

Fall - Nummer: Bi 177 Alter: 64 Jahre

Klinische Verdachtsdiagnose:

Seit 2 1/2 Jahren Denervierungszeichen. Motorisch schlaffe Lähmung aller 4 Extremitäten.

Morphologische Diagnose:

Ausfall der großen Fasern. Markzerfall und Regeneration. Entmarkungsneuropathie. Toxisch-metabolisch-paraproteinämische PN.

Morphometrische Daten:

Faserzahl/mm^2	5200
Prozentuale Faserfläche	15 %
Mittlerer Quotient $\bar{q}$	0,5035
Beziehung F 1 - F 2	uneinheitlich

Fasern im Bereich des	Anteil in %	Anzahl pro mm^2	Gipfel μ^2	Spannweite μ^2
Kurventeils 1	59 %	3073	10-15	5-30
Kurventeils 2	38 %	2000	40-45	30-75

Morphometrische Diagnose:

Faserzahl aller Kaliber erniedrigt. Keine isolierte Schädigung der großen Fasern. Bimodales Faserspektrum. Prozentuale Faserfläche etwa 50% der Norm, entsprechende Vergrößerung des interstitiellen Raumes. Bemarkung der verbliebenen Fasern normal. Nur die größten Fasern haben relativ zu dicke Markscheiden, infolge der Remyelinisierung.

4. DISKUSSION

4.1. Vorbehandlung des Materials

Für eine vergleichende morphometrische Untersuchung ist es wichtig, daß für die Fixierung und Einbettung stets das gleiche standardisierte Verfahren angewendet wird. Nur so wird die Konstanz der auf das Gewebe einwirkenden Einflüsse gewährleistet. Mechanische Schädigungen, die durch Zug oder Pinzettendruck bei der Entnahme entstanden sind, können zur Verformung der Faszikel und Fasern führen. Derartige Nervenabschnitte wurden ausgeschieden. Bei einigen Fällen bereitete es Schwierigkeiten, einen möglichst wenig verformten Abschnitt zu finden.

Der wichtigste Faktor, der die geometrischen Proportionen des Nerven verändert, ist die bei der Fixierung und Einbettung auftretende Schrumpfung. Ihr Ausmaß hängt von der Art, Konzentration und Einwirkungsdauer des Fixans ab.

Bei der hier getroffenen Auswahl des Fixans wurde ein Kompromiß zwischen der Forderung nach geringer Schrumpfung und guter Haltbarkeit eingegangen. DYCK et al. (1968) beschreiben die Abhängigkeit der Schrumpfung von der Konzentration bei der Glutaraldehydfixierung. OHNISHI et al. (1976) weisen auf den Einfluß der Osmolarität des Fixans auf das Verhältnis zwischen Axon und Markscheide hin. Das Axon hat einen größeren Wassergehalt als die Markscheide, folglich wird die Schrumpfung sich stärker auf die Dimension des Axons auswirken. Dies bedeutet, daß der Quotient q als das Maß für die relative Markscheidendicke einer Faser im frischen Zustand einen anderen Wert hat, wie er hier am fixierten Material gefunden wurde.

OHNISHI et al. (1974b) beschreiben die Auswirkung der zwischen dem Tod und der Fixierung verstrichenen Zeit auf das Verhältnis zwischen Myelinlamellenzahl und Axonfläche. Da in das Normalkollektiv auch 3 bei Autopsien entnommene Nerven einbezogen wurden, ist es wichtig festzustellen, daß diese Zeit keinen signifikanten Einfluß auf die für die Fixierung typischen Änderungen des Verhältnisses ausübt. Die Tatsache, daß unterhalb einer bestimmten Lamellenzahl das Axon nach der Fixierung anschwillt, betrifft so kleine Fasern, die bei lichtmikroskopischer Untersuchung ohnehin nur mit größeren Toleranzen zu messen sind, daß man dies hier unberücksichtigt lassen kann. Die Fixierung mit Glutaraldehyd bewirkt eine gute Strukturerhaltung des Gewebes (SCHNEPP et al. 1971). Der Nachteil ist die schlechte Haltbarkeit. Für das Einschicken von Biopsiematerial ist Formaldehyd besser geeignet.
Die großen Unterschiede in der Faserdichte und im prozentualen Anteil der Faserfläche an der Meßfläche wie sie DYCK et al. (1968) beschreiben, unterstreichen, daß es nur möglich ist, nach gleicher Methodik behandeltes Material quantitativ zu vergleichen. Korrekturfaktoren zum vorliegenden Material können nur angegeben werden, wenn entsprechende Normalkollektive zur Verfügung stehen.

4.2. Messungen

Der Fehler im Vergrößerungsmaßstab wurde durch die Verwendung des besonders hergerichteten Mikroskops, das eine fotografische Nachvergrößerung überflüssig machte, gering gehalten. Schwierigkeiten bereiteten faltige Schnitte. Bei der erforderlichen hohen Vergrößerung ist die Tiefenschärfe zu gering, um faltige Stellen scharf abzubilden. Kleinere Falten können deshalb faserfreie Areale vortäuschen, wodurch eine fehlerhafte Faserdichte ermittelt wird.

Die verschiedenen Faszikel sind hinsichtlich ihrer Faserzusammensetzung und -dichte nicht gleich (SUNDERLAND et al. 1949). Ganz allgemein unterscheiden sich die kleinen Faszikel erheblich von den großen. O'SULLIVAN und SWALLOW (1968) weisen auf diesen Sachverhalt hin und empfehlen, keine Faszikel unter 100 µ Durchmesser zu vermessen. Aus praktischen Gründen wurde in der vorliegenden Untersuchung mit 150 µ ein Mindestdurchmesser festgelegt, der diese Abweichungen sicher ausschließt.

Die Dicke der Semidünnschnitte bewegte sich um 1 µ. Zu dicke Schnitte ließen sich schlecht strecken und waren deshalb meistens faltig. Zu dünne Schnitte hatten zu wenig Kontrast. Durch diese Grenzen wurde eine vertretbare Konstanz der Schnittdicke erreicht. Ihren Einfluß auf den Quotienten beschreiben DYCK et al. (1968). Um diesen Fehler zu vermeiden wurden Fälle in denen Faserschrägschnitte vorherrschten, ausgeschieden.

Für die Ausmessung von annähernd runden Gebilden ist das Teilchengrößenzählgerät TGZ - 3 der Firma Zeiss am besten geeignet (NYSTRÖM und SKOGLUND 1965, SLUGA 1973, KAWAMURA und DYCK 1977). ROMERO und SKOGLUND (1965) fanden, daß die Messung an Nervenfasern mit dem TGZ zehnmal schneller geht, als das Umfahren mit dem Planimeter. Auch mit einem an einen Rechner angeschlossenem Kurvendigitalisiertablett, oder dem ähnlich arbeitenden MOP der Firma Kontron läßt sich bei dieser Fragestellung keine Zeiteinsparung gegenüber der TGZ-Messung erreichen. Voraussetzung ist allerdings, daß der TGZ an einem Rechner oder einer entsprechenden Datenspeichereinheit angeschlossen ist. Die eingebauten Größenklassenzähler lassen sich deshalb nicht verwenden, weil pro Faser jeweils zwei Flächen nacheinander gemessen werden (siehe Abbildung 5),

die bei der Auswertung im Rechner einer Faser zugeordnet werden.

4.3. Kenndaten des Normalkollektivs

Da gezielte Nervenbiopsien an Normalpersonen ethisch nicht vertretbar sind, und im Untersuchungszeitraum nur eine kleine Zahl von Normalfällen gewonnen werden konnte, kann kein statistischer Vergleich zwischen dem Normalkollektiv und den Fällen mit pathologischen Veränderungen durchgeführt werden. Alle Fälle, in denen mehrere morphometrische Kenndaten außerhalb des Wertebereichs der altersentsprechenden Normalfälle lagen, wurden als pathologisch angesehen. Die Einteilung der Normalfälle in Altersgruppen wurde so vorgenommen, daß die Fälle möglichst gleichmäßig verteilt sind, und der Zeitabschnitt mit den ausgeprägtesten Wachstumsveränderungen fein unterteilt wird. Obwohl der Altersbereich des Normalkollektivs nur bis zum 15. Lebensjahr reicht, wird mehr als die Hälfte der pathologischen Fälle davon abgedeckt.

4.3.1. Faserzahl pro mm^2

Beim Vergleich von Faserzahl pro mm^2 und dem prozentualen Anteil der markhaltigen Fasern an der Meßfläche mit Literaturwerten fallen die in erster Linie fixationsbedingten Unterschiede auf. Bei den hier verwendeten Normalfällen liegt die Faserzahl pro mm^2 je nach Alter zwischen 14000 und 23000. Für die Fixierung in 6% Glutaraldehyd geben DYCK et al. (1968) 13000 - 20000 Fasern pro mm^2 an. GUTRECHT und DYCK (1970) finden bei der Fixierung mit 3% Glutaraldehyd ähnliche Werte. Niedrigere Werte findet man bei O'SULLIVAN und SWALLOW (1968): 4800 - 6100/mm^2, OCHOA und MAIR (1969): 7000 bis 10000/mm^2 und ähnlich bei

SLUGA (1973, 1974): 4800-11300/mm^2. TACKMANN und Mitarbeiter (1976) geben als Mittelwert 8470/mm^2 an und weisen auf den altersmäßigen Abfall der Faserzahl pro mm^2 hin. Allerdings liegt die Faserdichte bei ihrem Material, bedingt durch die Fixierung mit 3% Glutaraldehyd, niedriger als beim vorliegenden Normalkollektiv. Es ist deshalb nicht ohne Weiteres möglich, die von diesen Autoren gefundene Regressionsformel auf das hier verwendete Material anzuwenden. Die Kurve, die die Altersabhängigkeit der Faserzahl pro mm^2 darstellt (Abbildung 9) und den Altersbereich bis 15 Jahre umfaßt, wurde deshalb nicht extrapoliert. In ihrem ersten Teil fällt sie bedingt durch das starke Faserwachstum steil ab. Mit 5 Jahren endet dieser steile Abfall, damit verlangsamt sich auch das Faserwachstum, und die Kurve geht in eine Gerade mit geringem Abfall über. Diese Verhältnisse stehen im Einklang mit den Befunden von NYSTRÖM und SKOGLUND (1965), wonach das stärkste Faserwachstum in den ersten 5 Jahren stattfindet, und sich danach stark verlangsamt. Nach COTTRELL (1940) erreichen die Fasern mit 9 Jahren die Dimension des Erwachsenen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt SCHRÖDER (1978).

4.3.2. Beziehung zwischen Axon und Markscheide

DONALDSON und HOKE (1905) fanden, daß sich die Flächen von Axon und Markscheide bei allen vermessenen Fasern konstant wie 1 : 1 verhalten. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Autoren ihre Messungen bei geringer Vergrößerung vornahmen. ARNELL (1936) fand andere Verhältnisse, die nicht konstant sind und vom Faserkaliber abhängen.

Das Verhältnis von Axondurchmesser zum Durchmesser der gesamten Fasern, als g bezeichnet, wird zuerst von SCHMITT und BEAR (1937)

verwendet. Die Frage, ob g für alle Faserkaliber gleich ist, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. Sie ist im Hinblick auf die Frage nach der Steuerung der Myelinbildung von Interesse. GASSER und GRUNDFEST (1939) geben an, daß g mit zunehmendem Faserkaliber zunimmt und ab 8 µ Faserdurchmesser konstant g = 0,69 bleibt. Dieser Wert entspricht etwa einem Flächenverhältnis von 1 : 1, wie SANDERS (1947) zeigte. SCHWARZACHER (1954) fand, daß g bei allen Faserkalibern konstant ist.

In der vorliegenden Untersuchung wurde an jeder Faser die Axonfläche F 2 und die Gesamtfaserfläche F 1 bestimmt. Zur Beurteilung der relativen Markscheidendicke wurde nicht der Durchmesserquotient g verwendet, sondern der Flächenquotient q eingeführt. Zwischen ihnen besteht die Beziehung $q = g^2$, dies gilt nur für jeweils eine Faser, nicht für den Mittelwert von g oder q. Der Vorteil von q gegenüber g ist, daß der normale Bereich für g von 0,56 bis 0,72 (GUTRECHT und DYCK 1970) durch die quadratische Beziehung auf q = 0,31 - 0,52 gespreizt wird. Dadurch reagiert der Quotient q empfindlicher auf Abweichungen vom Normalen. Bei dem Verhältnis von Myelinfläche zu Axonfläche von 1 : 1 ist q = 0,5.

Zur Untersuchung der Bemarkung an den verschiedenen Faserkalibern kann der Quotient in Abhängigkeit entweder des Axondurchmessers (BUCHTHAL und ROSENFALCK 1966, FRIEDE und SAMORAJSKI 1967, SCHNEPP und SCHNEPP 1971) oder des Gesamtfaserdurchmessers (SANDERS 1947, SCHWARZACHER, 1954) grafisch dargestellt werden.

Die letztere Darstellung ergibt, wenn der Quotient konstant ist, eine Gerade, wenn dies nicht der Fall ist, eine uneinheitlich verlaufende Kurve.

In Anlehnung an GUTRECHT und DYCK (1970) wurde hier die Axonfläche in Abhängigkeit der Gesamtfaserfläche grafisch dargestellt. Diese Beziehung ist weitgehend linear und läßt sich gut mit einer Regressionsgeraden (Abb. 6) beschreiben. Aus der Gleichung dieser Geraden läßt sich der Quotient jeder Faser ableiten.
Im vorliegenden Material ist der Quotient q nicht konstant. Er hat bei kleinen Fasern einen höheren Wert, der mit zunehmendem Faserkaliber kleiner wird. Dieser Befund steht im Widerspruch zu GUTRECHT und DYCK (1970), die aber ihre Feststellung, daß der Quotient mit zunehmendem Faserkaliber zunimmt, auf den Einfluß der Schnittdicke besonders bei schräggeschnittenen kleinen Fasern, zurückführen.

Der vorliegende Befund stimmt mit den Angaben von BUCHTHAL und ROSENFALCK (1966) überein. Sie geben für den N. medianus bei den großen Fasern wesentlich niedrigere Quotienten, als bei den kleinen Fasern an. Allerdings wurden die Messungen ebenso wie die von SCHNEPP und SCHNEPP (1971), die ähnliche Ergebnisse bekommen, an elektronenmikroskopischen Bildern gemacht. Eine Erklärung für diesen Verlauf des Quotienten, der besagt, daß die großen Fasern immer relativ dickere Markscheiden haben als die kleinen, wäre daß Fasern mit Schmidt-Lantermann'schen Einkerbungen nicht ausgeschieden wurden. Auf diese Fehlerquelle wiesen SUNDERLAND und ROCHE (1958) und SCHRÖDER (1972, 1978) hin. Bei elektronenmikroskopischer Auswertung ist es leichter möglich diese Fasern auszuscheiden, hier wurden dagegen grundsätzlich alle Fasern innerhalb der Meßfläche verwendet.
Die Exaktheit, mit der die gemessenen Fasern in der grafischen Darstellung der Beziehung F 1 - F 2 durch eine Regressionsgerade beschrieben werden kann, ist durch die Tatsache begrenzt, daß die Meßwerte für die Gesamtfaserflächen bimodal verteilt sind (BRONSON

et al. 1978). Für die Beziehung wurde deshalb auch kein Korrelationskoeffizient angegeben.

FRIEDE und SAMORAJSKI (1967) fanden, daß zwischen dem Axonumfang und der Myelinlamellenzahl eine lineare Beziehung besteht und schlossen daraus, daß die Myelinbildung durch die Dimension des Axons gesteuert wird (FRIEDE 1972). Auch die hier gezeigte lineare Beziehung spricht für diesen Mechanismus. Hierbei würde die Myelinisierung ab einem kritischen Durchmesser (DUNCAN 1934) beginnen, unterhalb dessen es nur marklose Fasern gibt. Nach OCHOA und MAIR (1968) überlappen sich die Häufigkeitsverteilungen der marklosen und markhaltigen Fasern, so daß der geometrische Theorie zumindest in Bezug auf die Induktion der Myelinisierung widersprochen wird. Seit es WEINBERG und SPENCER (1975) gelungen ist, durch Anastomosierung von marklosen und markhaltigen Fasern einen axonalen Faktor nachzuweisen, der die Myelinbildung induziert, ist die geometrische Theorie in den Hintergrund getreten.

4.3.3. Faserspektrum

Die Lage der Gipfel des Faserspektrums ist vom Lebensalter und der Art der Fixierung abhängig (THOMAS 1970). Auch beim Faserspektrum wurden die Flächen F 1 verwendet, im Gegensatz zu den sonst üblichen Durchmessern.

Beim Neugeborenen ist das Faserspektrum unimodal (NYSTRÖM und SKOGLUND 1965), ab dem siebten Monat wird es bimodal (GUTRECHT und DYCK 1970). Dies steht im Einklang mit dem vorliegenden Befund. Der erste Gipfel bleibt mit zunehmendem Alter ziemlich konstant bei 5-10 μ^2. Dies entspricht einem Durchmesser von etwa 2,5 - 3,6 μ, der auch von den meisten Autoren angegeben wird. Der zweite Gipfel

verschiebt sich mit zunehmendem Alter nach rechts zu größeren Faserkalibern (GUTRECHT und DYCK 1970) und erreicht mit 56 u^2 den von THOMASCH und SCHWARZACHER (1952) angegebenen Bereich. Die Aufteilung des Faserspektrums in die beiden Kurventeile wurde in Anlehnung von BUCHTHAL und ROSENFALCK (1966) vorgenommen. Diese Autoren fanden weiterhin, daß die Verteilung des Axondurchmessers unimodal ist. Daraus kann man schließen, daß die Verteilung der Myelindicke bimodal sein muß und somit der Quotient g oder q für kleine und große Fasern unterschiedliche Werte hat.

4.4. Pathologische Fälle

4.4.1. Morphometrische Diagnostik

Die morphometrische Diagnostik beruht darauf, daß man die Daten, die außerhalb der bei den altersentsprechenden Normalfällen ermittelten Wertebereiche liegen, zu den übrigen Daten des betreffenden Falles in Beziehung setzt. Es ist dabei zweckmäßig, von den Leitparametern Faserzahl pro mm^2 und dem mittleren Quotienten auszugehen. Die Faserzahl ist bei den meisten pathologischen Fällen reduziert, so daß man sagen kann, daß dieser Parameter am empfindlichsten auf eine Nervenschädigung reagiert. Entsprechend dem Ausmaß des Faserausfalls sinkt der prozentuale Anteil der markhaltigen Fasern an der Meßfläche. In dieses Maß gehen aber auch die Veränderungen an den Markfasern im Sinne von Markabbau oder einer Zunahme der Bemarkung bei der Faserregeneration ein.
Der nächste Schritt ist, anhand des Faserspektrums zu beurteilen, welche Faserkaliber vom Ausfall betroffen sind. Bis hierher entspricht die morphometrische Diagnostik dem von SLUGA (1974) angegebenen Weg. Kennzeichnend ist, daß dabei zwar eine Aussage über den Verteilungstyp des Faserausfalls, nicht aber über den Bemarkungszustand möglich ist. Erst die Einführung des mittleren Quotienten und der Beziehung F 1 - F 2 ermöglichen eine Beurteilung der relativen Markscheidendicke in den verschiedenen Faserkalibern.
Zur Prozeßcharakterisierung wurde versucht, die morphometrischen Befunde nach den häufigsten Kombinationen morphometrischer Veränderungen in Syndromtypen aufzugliedern.

4.4.2. Morphometrische Syndromtypen

Typ 1: Faserzerfallsprozeß

Typ 2: Entmarkungsneuropathie ohne Regeneration

Typ 3: Entmarkungsneuropathie mit Regeneration

Typ 4: Reine Entmarkung

Typ 5: Entwicklungsverzögerung (Faserbildungs- oder Markreifungsstörung)

Typ 6: Artefakt (mechanisch oder fixationsbedingt)

Diese 6 Syndromtypen sollen nun anhand von charakteristischen Beispielen aus dem Kollektiv der pathologischen Fälle besprochen werden.

Typ 1: Faserzerfallsprozeß

Die Faserzahl und damit auch die prozentuale Faserfläche ist deutlich reduziert. Charakteristisch ist der normale Quotient in allen Faserkalibern, als Zeichen einer intakten Bemarkung. Das Faserspektrum ist deutlich durch den Ausfall der großen Fasern unimodal. Morphometrisch sind keinerlei Anzeichen für einen Markabbau zu finden.
Dieser Befund ist typisch für Faserzerfallsprozesse verschiedener Ätiologie und steht im Gegensatz zu den Entmarkungsneuropathien beziehungsweise den primären Entmarkungskrankheiten. Es kann hier von einem axonalen Prozeß gesprochen werden. Beispiel: Fall Bi 24 (Morbus Krabbe).

Typ 2: Entmarkungsneuropathie ohne Regeneration

Die Faserzahl ist mäßig reduziert. Das unimodale Faserspektrum zeigt, daß die großen Fasern fehlen, während die Anzahl der Klei-

nen normal ist. Das charakteristische Merkmal dieser Erkrankung ist der bei den mittleren und restlichen großen Fasern erhöhte Quotient. Bei den kleinen Fasern ist der Quotient, als Zeichen der intakten Bemarkung, nicht erhöht. Beispiel: Fall Li 56.

Typ 3: Entmarkungsneuropathie mit Regeneration

Die Faserzahl ist reduziert. Das Faserspektrum ist meistens bimodal. Diese regelrechte Faserverteilung besagt, daß in allen Kalibern Fasern ausgefallen sind. Bei schwerem Verlauf der Erkrankung ist damit zu rechnen, daß das Faserspektrum unimodal wird. Der mittlere Quotient ist im Gegensatz zur Entmarkungsneuropathie ohne Regeneration zum größten Teil nicht wesentlich erhöht, er kann sogar Werte, die niedriger als der Normalbereich liegen, annehmen. Die Beziehung F 1 - F 2 zeigt, daß die Fasern trotz des teilweise normalen mittleren Quotienten Veränderungen an der Bemarkung aufweisen. Die kleinen Fasern haben zu dünne Markscheiden und sind als Regenerate aufzufassen. Die mittleren Fasern sind recht unterschiedlich bemarkt. An ihnen wird der Entmarkungsprozeß morphometrisch am deutlichsten sichtbar. Die großen Fasern besitzen häufig viel zu dicke Markscheiden. Dies wäre so erklärbar, daß bei der Regeneration der Markscheide auch intakte Fasern weitere Myelinlamellen erhalten (Hypermyelinisation), wodurch dann die von FRIEDE (1967) gezeigte lineare Beziehung zwischen Axonumfang und Lamellenzahl nicht mehr erfüllt ist. Beispiel: Fall Bi 210.

Typ 4: Reine Entmarkung

Die Faserzahl pro mm^2 ist im Normbereich, das Faserspektrum ist

bimodal. Der mittlere Quotient ist normal. Die Beziehung F 1 - F 2 zeigt, daß im Bereich der mittleren Fasern Markabbauprozesse ablaufen. Die Markscheiden der kleinen Fasern sind intakt. Es läuft keine Regeneration ab. Beispiel: Fall Bi 80.

Typ 5: Entwicklungsverzögerung (Faserbildungs- oder Markreifungsstörung)

Bei normaler Faserzahl und reduzierter prozentualer Faserfläche ist im Faserspektrum die Anzahl der großen Fasern so gering, daß es praktisch unimodal ist. Dieses Fehlen ausgesucht ausgereifter, großer Fasern bei sonst normalem Quotienten spricht für eine verzögerte Markreifung. Nach TACKMANN (1976) ist die Verteilung der Axondurchmesser im Normalfall unimodal. Erst durch die Myelinisierung wird das Faserspektrum bimodal. Ein unimodales Faserspektrum bei normaler Faserzahl ist typisch für den Befund verzögerter Markreifung. Beispiel: Fall Bi 175.

Typ 6: Artefakt (mechanisch- oder fixationsbedingt)

Artefakte sind meist durch Schrumpfung oder Quellung entstanden. Die Faserzahl pro mm^2 ist über das normale Maß erhöht, ebenso ist die prozentuale Faserfläche zu groß. Unter diesen Umständen ist eine Beurteilung des Falles nicht sinnvoll. Beispiel: Bi 74, Bi 81.

Die Fälle mit pathologisch abweichenden morphometrischen Daten lassen sich alle einem der hier beschriebenen morphometrischen Syndrome zuordnen (Tabelle 6).

Die vorgelegten Ergebnisse lassen die Bedeutung der morphometrischen Analyse bei der Untersuchung von Nervenbiopsien klar erkennen. In einer Reihe von Fällen war bei klinischem Verdacht einer Erkrankung des Nervensystems der licht- und elektronenmikroskopische Befund am Nerven unauffällig; nur die morphometrischen Daten zeigten Abweichungen von den normalen Werten, und ließen sich als pathologisch-anatomisches Korrelat der klinischen Symptomatik anführen und auswerten. Darüberhinaus ergab die morphometrische Analyse in mehreren Fällen neue Aspekte zur Pathogenese des vermuteten oder nachgewiesenen Krankheitsprozesses. Als Beispiele seien genannt die verminderte Faserzahl in einem biochemisch gesicherten Fall von Morbus Krabbe als Zeichen einer axonalen Komponente (Reifungsstörung?), die Markbildungsstörung in einem bioptisch gesicherten Fall von Morbus Pelizaeus-Merzbacher als Zeichen einer Beteiligung des peripheren Nervensystems und der Faserausfall in einem Fall von spinaler Muskelatrophie Typ Kugelberg-Welander als Ausdruck der Störung auch sensibler Nervenfasern bei diesem Krankheitsprozeß.

Auf der Grundlage der an vorliegendem Material gewonnenen Daten und Erfahrungen wurde für die künftige routinemäßige morphometrische Untersuchung von Nervus-suralis-Biopsien ein Auswertungsprogramm entwickelt, das im Anhang dargestellt ist (Seite 93).

Typ	1	2	3	4	5	6
	Bi 24	Bi 225	Bi 210	Bi 80	Bi 175	Bi 94
		Li 56	Bi 229	Bi 44	Bi 95	Bi 135
		Bi 239	Bi 177	Bi 13	Bi 242	Bi 74
		Bi 91	Bi 250		Bi 145	Bi 29
		Bi 104	Bi 223			Bi 81
		Bi 213	Bi 251			
		Bi 257	Bi 269			
			Bi 113			
			Li 58			

Tabelle 6: Einteilung der pathologisch veränderten Nerven in 6 morphometrische Syndromgruppen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung umfaßt die morphometrische Auswertung an Semidünnschnitten von 39 N. surales. Die Messungen wurden mit einem an einen Rechner gekoppelten Teilchengrößenzählgerät TGZ-3 der Firma Zeiss vorgenommen. Pro Fall wurden im Durchschnitt 530 markhaltige Fasern vermessen, wobei an jeder Faser die Gesamtfläche (F 1)und die Axonfläche (F 2) bestimmt wurde. Es wurde ein Normalkollektiv von 10 Fällen in vier Altersgruppen gebildet, aus dem folgende Kenndaten ermittelt wurden: Faserzahl pro mm^2, prozentualer Anteil der Faserfläche an der Meßfläche, mittlerer Flächenquotient $\bar{q}$, Beziehung Gesamtfaserfläche - Axonfläche (F 1 - F 2) und Faserspektrum.

Ergebnisse:

1. Die Faserzahl pro mm^2 bewegt sich je nach Altersgruppe zwischen 14000 und 23000.
2. Das Faserspektrum ist unter einem Jahr (Gruppe 1) unimodal, danach bimodal (Gruppe 2 bis 4), wobei sich der zweite Gipfel mit zunehmendem Alter weiter nach rechts bewegt.
3. Der mittlere Flächenquotient $\bar{q}$ beträgt ungefähr 0,5 und nimmt mit zunehmendem Alter in Folge der Markreifung ab. Der Zeitraum der Abnahme erstreckt sich im wesentlichen bis zum zweiten Lebensjahr.
4. Die Beziehung F 1 - F 2 ist linear, das Vorhandensein eines Achsenabschnittes bedingt, daß q nicht für alle Fasern gleich ist.
5. Der Vergleich dieser Werte mit Normalwerten anderer Autoren ist nur an nach gleicher Methodik vorbehandeltem Material möglich.
6. Es konnte gezeigt werden, daß Nerven, die bei der morphologi-

schen Untersuchung normal beurteilt wurden, deutliche morphometrische Veränderungen aufwiesen, da bei dieser Untersuchung die Summe geringer Veränderungen einzelner Fasern erfaßt werden.

7. Es lassen sich sechs morphometrische Syndromgruppen angeben, denen die Fälle mit pathologischen Veränderungen zugeordnet werden können.

Auf der Grundlage der an vorliegendem Material gewonnenen Daten und Erfahrungen wurde für die künftige routinemäßige morphometrische Untersuchung von Nervus-suralis-Biopsien ein Auswertungsprogramm entwickelt, das im Anhang dargestellt ist.

Literaturverzeichnis

ARNELL, N.: Untersuchungen über die Dicke des Achsenzylinders und der Markscheide in nicht fixierten Spinalnerven des Menschen und des Hundes sowie über den Einfluß von Formalinfixierung, Paraffineinbettung und Ag-Imprägnierung auf dieselbe.
Acta Psych. Koebenh. 11, 5-47 (1936)

BRONSON, R.T., Y. BISHOP and E. HEDLEY-WHYTE: A contribution to the electron microscopic morphometric analysis of peripheral nerve.
J. comp. Neur. 178, 177-186 (1978)

BUCHTHAL, F. and A. ROSENFALCK: Evoked action p tentials and conduction velocity in human sensory nerves.
Brain Res. 3, 1-122 (1966)

COTTRELL, L.: Histologic variations with age in apparently normal peripheral nerve trunks.
Arch. Neurol Psychiat. (Chicago) 43, 1138-1150 (1940)

DONALDSON, H.H. and G.W. HOKE: On the areas of the axis cylinder and medullary sheath as seen in cross sections of the spinal nerves of vertebrates.
J. comp. Neur. 15, 1-16 (1905)

DUNCAN, D.: A relation between axon diameter and myelination determined by measurement of myelinated spinal root fibers.
J. comp. Neur. 60, 437-472 (1934)

DYCK, P.J.: Histologic measurements and fine structure of biopsied sural nerve: Normal, and in peroneal muscular atrophy, hypertrophic neuropathy, and congenital sensory neuropathy. Proc. Mayo Clin. 41, 742-774 (1966)

DYCK, P.J., and E.H. LAMBERT: Numbers and diameters of nerve fibres and compound action potential of sural nerve: Controls and hereditary neuromuscular disorders.
Trans. Amer. neurol. Ass. 91, 214-217 (1966)

DYCK, P.J., J.A. GUTRECHT, J.A. BASTON, W.E. KARNES and A.J. DALE: Histologic and teased-fibre measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons.
Proc. Mayo Clin. 43, 81-123 (1968)

FRIEDE, R.L. and T. SAMORAJSKI: Relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibres of vagus and sciatic nerves of mice.
J. comp. Neur. 130, 223-232 (1967)

GASSER, H.S., and H. GRUNDFEST: Axon diameter in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian A fibers.
Amer. J. Physiol. 127, 393-414 (1939)

GUTRECHT, J.A., and P.J. DYCK: Quantitative teased-fiber and histologic studies of human sural nerve during postnatal development.
J. comp. Neur. 138, 117-130 (1970)

KAWAMURA, Y., and P.J. DYCK: The morphometric myelinated fiber composition of D 11 as compared to L 3, L 4, and L 5 ventral spinal roots of man.
J. Neuropath. exp. Neurol. 36, 846-852 (1977)

NYSTRÖM, B., and S. SKOGLUND: Calibre spectra of spinal nerves and roots in newborn man.
Acta Morph. Neerl. Scand. 6, 115-127 (1965)

OCHOA, J., and W.G.P. MAIR: The normal sural nerve in man, Part 2 (Changes in the axons and Schwann cells due to ageing).
Acta neuropath. (Berl.) 13, 217-139 (1969)

OHNISHI, A., K. OFFORD, and P.J. DYCK: Studies to improve fixation of human nerves, Part 1: Effect of duration of glutaraldehyd fixation on peripheral nerve morphometry.
J. neurol. Sci. 23, 223-226 (1974)

OHNISHI, A., P.C. O'Brien, and P.J. DYCK: Studies to improve fixation of human nerves, Part 2: Effect of time elapsed between death and glutaraldehyd fixation on relationship to axonal area to number of myelin lamellae.
J. neurol. Sci. 23, 387-390 (1974)

OHNISHI, A., P.C. O'BRIEN, and P.J. DYCK: Studies to improve fixation of human nerves, Part 3: Effect of osmolality of glutaraldehyd solutions on relationship of axonal area to number of myelin lamellae.
J. neurol. Sci. 27, 193-199 (1976)

O'SULLIVAN, D.J., and M. SWALLOW : The fibre size and content of the radial and sural nerves.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 464-470 (1968)

ROMERO, C., and S. SKOGLUND: Methodological studies of the technique in measuring nerve fibre diameters.
Acta Morph. Neerl. Scand. 6, 107-114 (1965)

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: Springer 1969

SANDERS, F.K.: The thickness of the myelin sheath of normal and regenerating peripheral nerve fibers.
Proc. Roy. Soc. (Biol.) 135, 323-357 (1948)

SCHLOTE, W.: Bioptische Untersuchungen am Nervensystem.
Münch.med.Wschr. 119, 927-932 (1977)

SCHMITT, F.O., and R.S. BEAR: The optical properties of vertebrate nerve axons as related to fiber size.
J. cell. comp. Physiol. 9, 261-273 (1937)

SCHNEPP, G., P. SCHNEPP and G. SPAAN: Faseranalytische Untersuchungen an peripheren Nerven bei Tieren verschiedener Größe: 1. Fasergesamtzahl, Faserkaliber und Nervenleitungsgeschwindigkeit.
Z. Zellforsch. 119, 77-98 (1971)

SCHNEPP, P. und G. SCHNEPP: Faseranalytische Untersuchungen an peripheren Nerven bei Tieren verschiedener Größe: 2. Verhältnis Axondurchmesser/Gesamtdurchmesser und Internodallänge. Z. Zellforsch. 119, 99-114 (1971)

SCHRÖDER, J.M.: Altered ratio between axon diameter and myelin sheath thickness in regenerated nerve fibers. Brain Res. 45, 49-65 (1972)

SCHRÖDER, J.M., J. BOHL and K. BRODDA: Changes of the ratio between myelin thickness and axon diameter in the human developing sural nerve. Acta neuropath. (Berl.) 43, 169-178 (1978)

SLUGA, E.: Frequency distribution changes of myelinated fibres in polyneuropathies. Studies on neuromuscular diseases, Proc. int. Symp. Giessen 1973, 236-243 (1975)

SLUGA, E.: Polyneuropathien. Typen und Differenzierung. Ergebnisse bioptischer Untersuchungen. Berlin: Springer 1974

SPALKE, G.: Die Biopsie des Nervus suralis in der neurologischen Diagnostik. Deutsches Ärzteblatt 6, 357-363 (1977)

SUNDERLAND, S., and A.F. ROCHE: Axon-myelin relationships in peripheral nerve fibres. Acta anat. (Basel) 33, 1-37 (1958)

SUNDERLAND, S., J.O. LAVARACK, and L.J. RAY: The caliber of nerve fibers in human cutaneous nerves. J. comp. Neur. 91, 87-101 (1949)

SCHWARZACHER, H.G.: Markscheidendicke und Achsenzylinderdurchmesser in peripheren menschlichen Nerven. Acta anat. (Basel) 21, 26-46 (1954)

TACKMANN, W., G. SPALKE, and H.J. OGINSZUS: Quantitative histometric studies and relation of number and diameter of myelinated fibers to electrophysiological parameters in normal sensory nerves of man.
J. Neurol. 212; 71-84 (1976)

THOMAS, P.K.: The quantitation of nerve biopsy findings.
J. neurol. Sci. 11, 285-295 (1970)

THOMASCH, J., and H.G. SCHWARZACHER: Die innere Struktur peripherer menschlicher Nerven im Lichte faseranalatischer Untersuchungen.
Acta anat. (Basel) 16, 315-354 (1952)

WEINBERG, H.J., and P.S. SPENCER: Studies of the control of Myelinogenesis.
J. Neurocytol. 4, 395-428 (1975)

7. ANHANG

Die routinemäßige morphometrische Auswertung von Nervus suralis Biopsien ist ein zeitaufwendiges Verfahren, das den Einsatz der Geräte erfordert, die eine möglichst rationelle Durchführung gewährleisten.

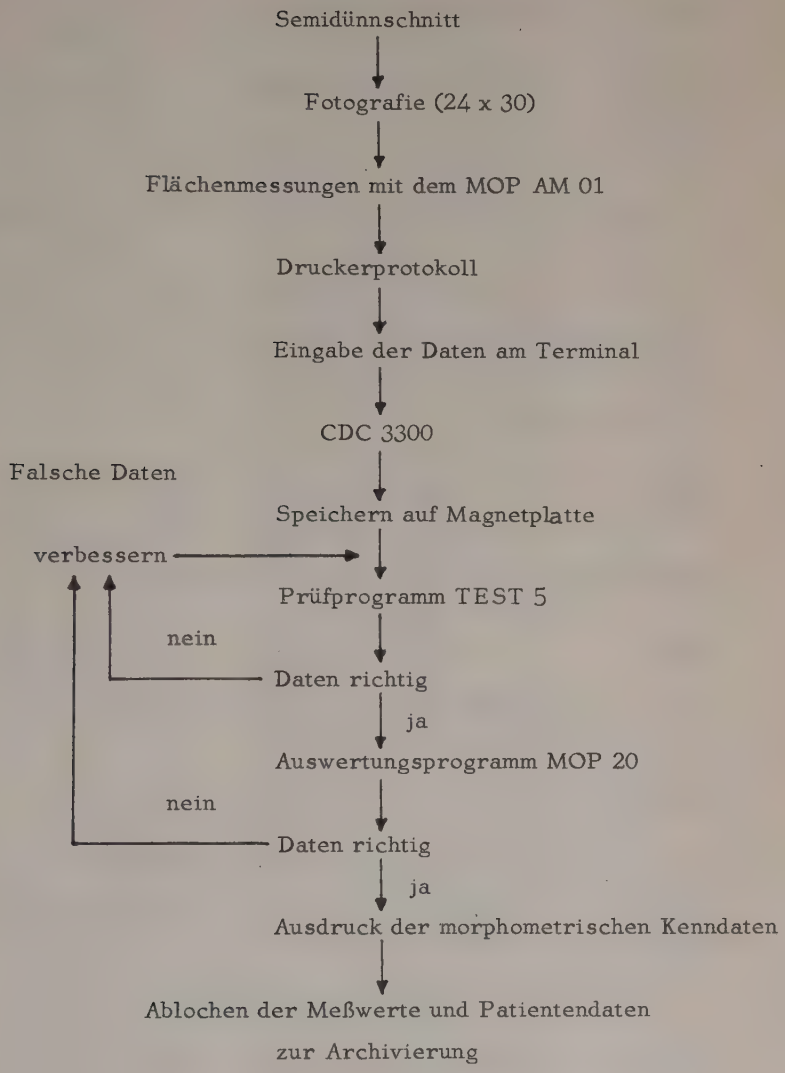
Auf der Stufe der Meßwertaufnahme ist die Wahl zwischen dem Teilchengrößenzählgerät TGZ-3 der Firma Zeiss und dem Flächen- und Längenmeßgerät MOP der Firma Kontron zu treffen. Das TGZ-3 mißt die Faserquerschnitte mit einem Lichtstrahl und ermöglicht aus unverformten Nervenabschnitten hohe Meßgeschwindigkeiten. Der Nachteil ist, daß das Gerät zwar über eingebaute Größenklassenzähler verfügt, nicht aber über die Möglichkeit, die Meßwerte, wie sie einzeln aufeinanderfolgen zu speichern oder auszugeben. Da der zur Auswertung zuvor verwendete Prozeßrechner in der Medizinischen Klinik nicht mehr zur Verfügung stand, mußte eine Alternative gesucht werden. Die Möglichkeit, dem TGZ einen Analog-Digitalwandler nachzuschalten und diesen an einen Einplatinen-Mikrocomputer vom Typ KIM-1 anzuschließen, dessen Kasetteninterface es ermöglicht, die Werte auf Tonbandkasetten zu schreiben, wurde wegen des hohen Zeitaufwandes bei der Systemprogrammierung zurückgestellt.

Die Wahl fiel auf das MOP AM 01 in erster Linie deshalb, weil dies Gerät vorhanden und sofort einsatzbereit war.
Dieses Gerät digitalisiert fortlaufend die Koordinaten der Position eines Auswertestifts, der über die zu vermessende Struktur auf einer Fotografie, die auf dem Auswertetablett liegt, geführt wird. In diesem Tablett befindet sich ein rechtwinkliges Netz von Drähten,

mit denen die Wellenlaufzeit in den zwei Koordinatenebenen bis zur momentanen Position des Auswertestifts bestimmt wird. Ein Mikroprozessor übernimmt die weitere Meßwertverarbeitung in einer Reihe von Auswertungsprogrammen. Die Meßwerte lassen sich in wählbaren Kanälen summierend speichern. Diese Konzeption bei der Systemprogrammierung des Gerätes war für den hier vorliegenden Anwendungsfall nicht gut geeignet, da jeweils zwei Meßwerte pro Faser bestimmt werden, die nicht fortlaufend aufsummiert werden dürfen. Deshalb können die bei der Flächenmessung zur Verfügung stehenden 24 Kanäle nur zur Speicherung von jeweils einem Meßwert verwendet werden. Abgesehen von diesem Nachteil, ist die hohe Meßgenauigkeit, mit der sich stärker verformte Fasern vermessen lassen, ein großer Vorteil gegenüber dem TGZ-3. Es ist deshalb möglich, mit einer kleineren Anzahl von Messungen pro Fall auszukommen.

Zur Verarbeitung der Meßwerte wurden vom Verfasser für die Verarbeitung der Daten im Rechenzentrum der Universität Tübingen Auswerteprogramme geschrieben. Hierzu wurde, da kein on-line-Anschluß des MOP an den Rechner möglich war, die verschiedenen Möglichkeiten, die vom MOP erhaltenen Daten zu speichern, geprüft. Die möglichen Geräte sind: Lochstreifenstanzer, Floppy-disk und, wie bei der oben erwähnten TGZ-Erweiterung, die Tonbandkasette. Da aber das MOP in der vorliegenden Ausführung nicht ohne weiteres für den Anschluß derartiger Geräte ausgerüstet ist, müßte eine Interfaceplatine eingesetzt werden. Aus Kostengründen wurde deshalb der etwas umständliche Weg gewählt, die Daten von den MOP-Druckerprotokollen über ein Terminal in den Rechner einzugeben. Durch eine sinnvolle Kanalzuordnung ließ sich eine relativ rasche und zuverlässige Form der Dateneingabe verwirklichen. Die eingegebenen Daten können so auf langfristige Speichermedien aufgebracht und zur gegebenen Zeit ausgewertet werden.

Meß- und Auswertungsprinzip



7.1. Messung

Die Messungen werden mit dem Flächenmeßgerät MOP AM 01 der Firma Kontron durchgeführt. Dazu werden die Fotos im Format 24 x 30 cm auf das Auswertetablett gelegt und die Biopsienummer zusammen mit der Nummer der jeweiligen Auswertung eingegeben. Dann wird das Flächenauswertungsprogramm A gewählt und durch Umfahren des Außenrandes und danach des Innenrandes der Markscheide jeder Faser , die Gesamtfaserfläche F 1 und die Axonfläche F 2 bestimmt. Um die spätere Zuordnung der zwei Werte zueinander zu erleichtern und eine übersichtliche Eingabe zu ermöglichen, wird die Zuordnung der Meßkanäle, die im Druckerprotokoll des Gerätes in der Reihenfolge ihrer Nummerierung erscheinen, nach folgendem Schema vorgenommen:

Kanal	(4)	(5)	(6)	(10)	(11)	(12)
Axonfläche	F 2	F 2	F 2	F 2	F 2	F 2
Kanal	(1)	(2)	(3)	(7)	(8)	(9)
Gesamtfaserfläche	F 1	F 1	F 1	F 1	F 1	F 1
Faser	1	2	3	4	5	6

In einem Arbeitsgang lassen sich so 12 Fasern vermessen. Anschließend werden die 24 Meßwerte ausgedruckt.

Sie erscheinen auf dem Druckerprotokoll in folgender Reihenfolge (Beispiel für 6 Fasern)

Flächen	Faser
F 1	1
F 1	2
F 1	3
F 2	1
F 2	2
F 2	3
F 1	4
F 1	5
F 1	6
F 2	4
F 2	5
F 2	6

Zusätzlich wird noch die Summe aller 24 Meßwerte ausgedruckt.

7.2. Eingabe der Meßwerte in den Rechner

Sie erfolgt an einem Terminal, das an die Rechenanlage CDC 3300 des Zentrums für Datenverarbeitung der Universität Tübingen angeschlossen ist. Zunächst werden Biopsienummer, Geburtsdatum, Entnahmedatum und das Datum der Dateneingabe eingegeben. Dann folgt nach einer Leerzeile eine Steuergröße, die bei der Eingabe vom Terminal 1 sein muß. Danach werden die Meßwerte in der Reihenfolge, wie sie auf den MOP-Druckerprotokoll stehen, eingegeben. Die Protokollzettel werden in der Reihenfolge ihrer Nummerierung bearbeitet.

Nach dem letzten Meßwert eines Falles wird als Schlußkennzeichen 999.9 eingegeben. Darauf folgt noch eine Systemgröße, die bestimmt, was mit den Daten im Auswertungsprogramm geschehen so soll. Bei der normalen Auswertung hat sie den Wert 1 (siehe Schema). Die Eingabe wird damit abgeschlossen, daß diese Datei auf ein benutzereigenes Plattenfile kopiert wird und dort zur weiteren Auswertung zur Verfügung steht.

7.3. Auswertungs- und Prüfprogramme

Sie wurden in der Programmiersprache FORTRAN vom Verfasser geschrieben und ermöglichen, die Meßwerte auf richtige Eingabe zu prüfen und errechnen aus ihnen die wesentlichen Kenndaten, die zu einer morphometrischen Bearbeitung des Falles erforderlich sind.

7.3.1. Prüfen der eingegebenen Meßwerte

Hierzu dient das Prüfprogramm TEST 5, das die Daten einliest und prüft, ob die Dimensionen, in denen markhaltige Nervenfasern liegen, nicht überschritten werden. Anschließend werden die Daten wie in den Druckerprotokollen des MOP in Blöcke zu je 24 Meßwerten zusammengefaßt, und die jeweilige Summe des Blockes berechnet. Diese werden zusammen mit den Blocknummern ausgedruckt. Sie müssen bis auf den Rundungsfehler, der dadurch entsteht, daß im MOP intern mit mehr Stellen gerechnet wird, denselben Wert, wie er auf dem entsprechenden MOP-Ausdruck steht, haben. Die Verwendung dieser Summen als Prüfgröße erlaubt eine einfache Fehlersuche, indem der mögliche Fehler auf eine überschaubare Datenmenge eingegrenzt wird und auf diese Weise schnell zu identifizieren und zu verbessern ist.

7.3.2. Auswertung der Meßwerte

Hierzu dient das Programm MOP 20. Neben einigen Prüfoperationen, die die korrekte Zuordnung der Wertepaare testen, werden die folgenden morphometrischen Kenndaten errechnet und ausgedruckt. Abschließend werden sie nochmals in einem morphometrischen Beurteilungsbogen zusammengefaßt, der vom Ausdruck abgetrennt aufbewahrt werden kann.

Die errechneten Kenndaten sind:

Anzahl der gemessenen Fasern

Faserzahl / mm^2

Prozentualer Anteil der markhaltigen Fasern an der Meßfläche

Mittlerer Axondurchmesser

Häufigkeitsverteilungen der
Faserdurchmesser
Axondurchmesser
Flächenquotienten
Markscheidendicken

Flächenquotient $q = \frac{F\,2}{F\,1}$

Durchmesserquotient $g = \frac{d\,2}{d\,1}$

Regressionsgleichung und Korrelationskoeffizient von den Wertepaaren Axondurchmesser, Markscheidendicke (SCHRÖDER 1972, SCHROEDER et al. 1978)

Weitere Programmteile dienen dazu, die erhaltenen Daten zur Archivierung auf Speichermedien (Platte, Lochkarten) zu übertragen.

3.3. Programmbeschreibung MOP 20

Die einzelnen Programmabschnitte wurden in fortlaufender Form

dargestellt. Auf die Aufstellung eines Flußdiagramms wurde bei diesem umfangreichen Programm verzichtet.

Endvergrößerung VG = 1 : 2050

Einlesen der Identifikationsdaten
- Fall-Nr.
- Geb.-Datum
- Entnahmedatum
- Datum der Meßwerteingabe

Einlesen der Meßfeldfläche in cm^2

Berechnen der Meßfläche in μ^2 und mm^2

Ausdruck der
- Identifikationsdaten (s.o.)
- Endvergrößerung
- Meßfeldfläche in mm^2 und μ^2

Einlesen der Meßwerte

Einordnen jeweils in Dreiergruppen in die Felder RFL1 (Fläche 1) = Gesamtfaserfläche und RFL 2 (Fläche 2) = Axonfläche

Probe auf Gleichheit der Indices in den beiden Feldern, wenn sie ungleich sind, wird ein Fehlerkommentar ausgedruckt und die Auswertung abgebrochen.

Prüfen der korrekten Einordnung der Wertepaare (RFL 1, RFL 2)

RFL 1 (I) > RFL 2 (I) —nein→ Fehlerkommentar mit Angabe des Index des fehlerhaften Wertepaares. Drucken einer Tabelle zum schnellen Auffinden des falschen Wertes.

ja ↓

Verzweigung

Steuerkarte KSTEU:

1. Weitere Auswertung
2. Stanzen von Karten mit den Identifikationsdaten und den Meßwerten zu 5 Paaren pro Karte (zur Archivierung)
3. Auswertung abbrechen
4. Speichern der Wertepaare auf einem Plattenfile

zu 1. Weitere Auswertung

Abhängig von der Steuerkarte KSTEU:

1. Auswertung der oben eingelesenen Werte
2. Auswertung von Werten, die auf Lochkarten stehen

Berechnung der wahren Flächen in μ^2: RF 1 und RF 2

Berechnung der Durchmesser in μ: RD 1 und RD 2

Berechnung des Flächenquotienten

$$q = \frac{\text{Axonfläche}}{\text{Gesamtfaserfläche}}$$

und des Durchmesserquotienten

$$g = \frac{\text{Axondurchmesser}}{\text{Gesamtfaserdurchmesser}}$$

Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung der

Quotienten q und g und der

Axondurchmesser RD 2

Berechnung der einfachen Markscheidendicke RMD jeder Faser.

Drucken einer Tabelle, in der die Werte RF 1, RF 2, RD 1, RD 2, q und g zusammengefaßt sind.

Berechnung der Regressionsgleichung $y = a + bx$ und des Korrelationskoeffizienten r der Wertepaare Axondurchmesser, Markscheidendicke.

Sortieren der

a. Gesamtfaserdurchmesser RD 1
b. Axondurchmesser RD 2
c. Flächenquotienten q
d. Markscheidendicke RMD

nach aufsteigender Größe in Feld B.

Unterprogramm zum Berechnen und Drucken der Häufigkeitsverteilung der entstandenen Felder B (siehe a-d) in Tabellenform.

Eingabe der gewünschten Klassenbreite. Ergibt diese Breite weniger als 10 Klassen, wird sie durch das Programm halbiert, wodurch eine feinere Rasterung erreicht wird.

Berechnen der Faserzahl/mm^2 und der prozentualen Faserfläche.

Drucken des morphometrischen Beurteilungsbogens mit der Zusammenfassung sämtlicher Werte.

Ende des Programms.

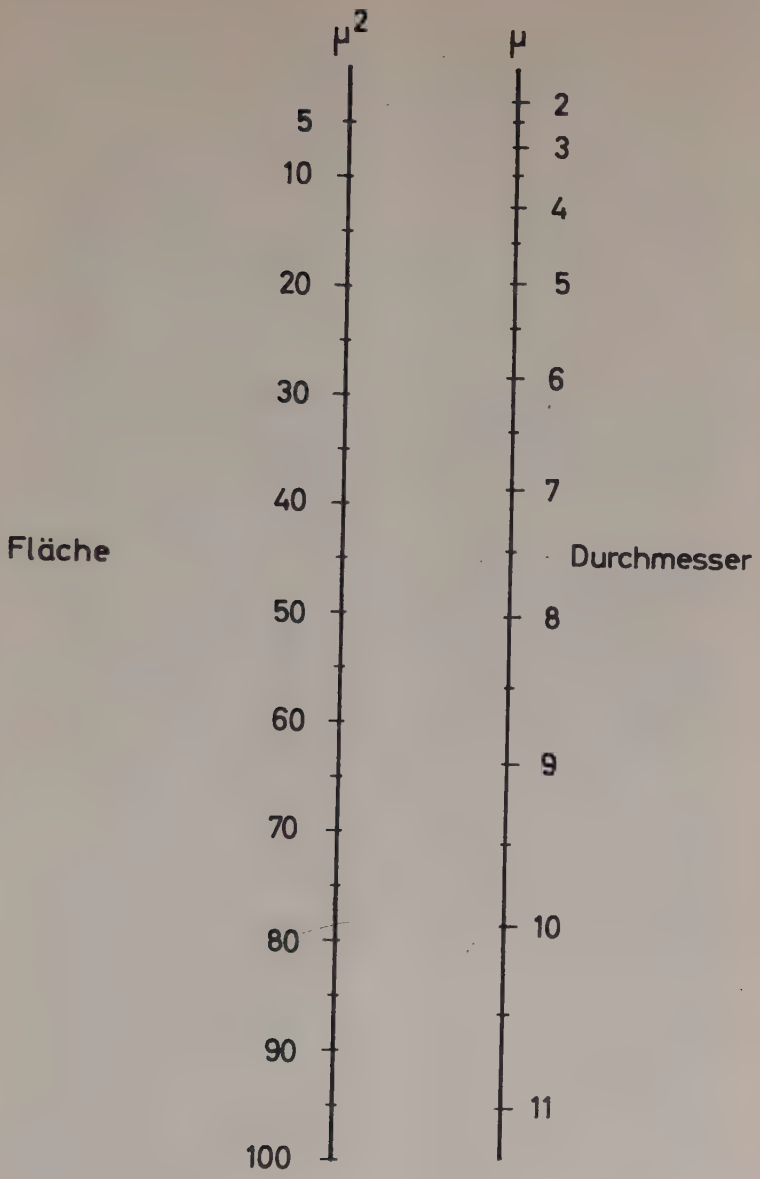


Abbildung 11: Beziehung zwischen Fläche und Durchmesser für die im N. suralis vermessenen markhaltigen Nervenfasern.

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. W. Schlote zu großem Dank verpflichtet.
Weiteren Dank schulde ich der Abteilung für Datenverarbeitung der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Eggstein) für die Auswertung der Meßwerte. Für die Überlassung des Biopsiematerials danke ich den Direktoren der einsendenden Kliniken.
Ich danke dem Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. M. Graef) für die Rechnerbenutzung und Herrn Schill für die Überlassung einiger Statistik-Unterprogramme.

LEBENSLAUF

Am 18. Juli 1949 wurde ich, Karlheinz Wolfgang Reiher, als Sohn des Dr. rer. pol. Heinz Reiher und seiner Ehefrau Dr. phil. Anneliese Reiher geb. Iken in Gotha geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in Stuttgart und Weil der Stadt. Danach trat ich in das Johannes-Kepler-Progymnasium in Weil der Stadt ein und wechselte 1966 in das Albert-Schweizer-Gymnasium in Leonberg über, wo ich am 14. Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im April 1969 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Studium der Biologie und Chemie. Zum Wintersemester 69/70 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium in Tübingen, wo ich am 9. Oktober 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 14. April 1972 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 8. Januar 1976 schloß ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen ab.

Danach war ich bis Februar 1978 als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Leonberg und am Hygiene-Institut Tübingen tätig. Seit März 1978 bin ich an der Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen beschäftigt. Die Approbation erhielt ich am 20. September 1978.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145